

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REUMAGIL 20 mg/ 1 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala da 1 ml contiene:

*Principio attivo:* Piroxicam 20 mg

*Eccipienti:* vedi punto 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Piroxicam è indicato per il trattamento sintomatico di osteoartrosi, artrite reumatoide o spondilite anchilosante.

A causa del suo profilo di sicurezza piroxicam non è un FANS di prima scelta (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4.).

La decisione di prescrivere piroxicam deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4.).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La prescrizione di piroxicam deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con malattie reumatiche infiammatorie o degenerative.

La dose massima giornaliera raccomandata è 20 mg.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi. Il beneficio e la tollerabilità del trattamento devono essere rivalutati entro 14 giorni. Se è necessario proseguire il trattamento, quest'ultimo deve essere associato ad una rivalutazione frequente.

Poiché l'impiego di piroxicam ha mostrato di essere associato ad un aumento del rischio di complicazioni a carico del tratto gastrointestinale, l'eventuale necessità di una terapia combinata con agenti gastro-protettori (ad es. misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere attentamente valutata, in particolare in pazienti anziani.

Il dosaggio e le indicazioni nei bambini non sono stati ancora stabiliti.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Precedenti anamnestici di ulcera, emorragia o perforazione gastrointestinale.
- Pregressi disturbi gastrointestinali che predispongono a disturbi emorragici quali colite ulcerosa, morbo di Crohn, tumore gastrointestinale o diverticolite.

- Pazienti con ulcera peptica attiva, disturbi infiammatori gastrointestinali o sanguinamento gastrointestinale.
- Pazienti con gastriti, dispepsie, gravi disturbi epatici e renali, moderata o severa insufficienza cardiaca, grave ipertensione, alterazioni ematiche gravi, diatesi emorragica
- Uso concomitante di altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 ed acido acetilsalicilico, somministrati a dosi analgesiche.
- Uso concomitante di anticoagulanti.
- Storia di gravi reazioni allergiche da farmaco di qualsiasi tipo, in particolare reazioni cutanee come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica.
- Precedenti reazioni cutanee (indipendentemente dalla gravità) al piroxicam, ad altri FANS e ad altri medicinali.
- Gravidanza accertata o presunta, durante l'allattamento e nei bambini (vedere 4.6).

Esiste la possibilità di sensibilità crociata con acido acetilsalicilico od altri antiinfiammatori non steroidei. Il piroxicam non deve essere somministrato ai pazienti nei quali l'acido acetilsalicilico od altri antiinfiammatori non steroidei provochino sintomi di asma, rinite, poliposi nasale, angioedema, orticaria.

#### **4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego**

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi.

Il beneficio clinico e la tollerabilità del trattamento devono essere rivalutati periodicamente ed il trattamento deve essere interrotto immediatamente alla comparsa dei primi segni di reazioni cutanee o di eventi gastrointestinali importanti.

#### **Effetti gastrointestinali (GI), Rischio di ulcerazione, sanguinamento e perforazione gastrointestinale**

I FANS, incluso piroxicam, possono causare gravi eventi gastrointestinali inclusi sanguinamento, ulcerazione e perforazione dello stomaco, dell'intestino tenue o del colon, che possono essere fatali. Questi gravi eventi avversi possono verificarsi in qualsiasi momento, con o senza sintomi premonitori, in pazienti in trattamento con i FANS.

L'esposizione, sia di breve che di lunga durata, ai FANS comporta un aumento del rischio di gravi eventi GI. Le evidenze provenienti dagli studi osservazionali suggeriscono che piroxicam, rispetto agli altri FANS, può essere associato ad un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale.

I pazienti con fattori di rischio significativi per gravi eventi GI devono essere trattati con piroxicam solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 4.3 ed il paragrafo qui di seguito riportato).

L'eventuale necessità di una terapia combinata con agenti gastro-protettori (ad es. misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere valutata con attenzione (vedere paragrafo 4.2).

#### ***Gravi Complicazioni gastrointestinali***

##### **Identificazione dei soggetti a rischio**

Il rischio di sviluppare gravi complicazioni gastrointestinali aumenta con l'età. Un'età superiore a 70 anni è associata ad un elevato rischio di complicazioni. La somministrazione a pazienti di età superiore ad 80 anni deve essere evitata.

I pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi per via orale, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), anticoagulanti come warfarin o antiaggreganti piastrinici, come acido acetilsalicilico a bassi dosaggi, hanno un maggiore rischio di gravi complicazioni gastrointestinali

(vedere di seguito e paragrafo 4.5). Come con altri FANS, l'uso di piroxicam in associazione ad agenti gastro-protettori (p.es. misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere preso in considerazione in questi pazienti a rischio.

I pazienti ed i medici devono prestare attenzione ai segni e sintomi di ulcera e/o sanguinamenti gastrointestinali durante il trattamento con piroxicam. Ai pazienti deve essere chiesto di segnalare qualsiasi nuovo o insolito sintomo addominale che dovesse verificarsi durante il trattamento. Se nel corso del trattamento si sospetta una complicazione gastrointestinale, l'uso di piroxicam deve essere interrotto immediatamente e deve essere presa in considerazione un'ulteriore valutazione clinica e un trattamento alternativo.

#### Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per piroxicam.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con piroxicam soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Il piroxicam diminuisce il potere aggregante piastrinico ed allunga il tempo di coagulazione; tale caratteristica deve essere considerata qualora si effettuino esami ematologici e qualora un paziente sia in trattamento con altre sostanze inibenti l'aggregazione piastrinica.

I pazienti nei quali la funzionalità renale risulti alterata devono essere periodicamente monitorati in quanto in questi pazienti l'inibizione della sintesi delle prostaglandine causata dal piroxicam può comportare una grave diminuzione della perfusione renale che può esitare in insufficienza renale acuta. Al riguardo, i pazienti anziani e quelli in terapia diuretica sono da considerare a rischio.

Cautela deve essere pure adottata nel trattamento di pazienti con ridotta funzionalità epatica. Anche per questi è consigliabile ricorrere al monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio specialmente in caso di trattamento prolungato.

Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti possono insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di terapie con FANS si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici. E' consigliabile, inoltre, controllare frequentemente il tasso glicemico nei pazienti diabetici e il tempo di protrombina nei soggetti che effettuano un concomitante trattamento anticoagulante con derivati dicumarolici.

#### Reazioni cutanee

Con l'uso di REUMAGIL sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN).

I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio di insorgenza di SJS e TEN si ha nelle prime settimane di trattamento.

Se si verificano i sintomi o i segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con REUMAGIL deve essere sospeso.

I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.

Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN con l'uso di piroxicam, il piroxicam non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

L'uso di piroxicam, come qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di piroxicam dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

1 fiala di REUMAGIL 20 mg soluzione iniettabile contiene 0,1 g di alcool etilico al 95% e 0,02 g di alcool benzilico: è pericoloso per i soggetti con disturbi epatici, alcolismo, epilessia, disturbi o danni cerebrali, donne in gravidanza, allattamento e bambini. Può modificare gli effetti di altri medicinali.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### **Acido acetilsalicilico o altri FANS**

Come con altri FANS, l'uso di piroxicam insieme all'acido acetilsalicilico o ad altri FANS, incluse le altre formulazioni di piroxicam, deve essere evitato poiché i dati disponibili non consentono di dimostrare che queste combinazioni producono un miglioramento maggiore di quello ottenuto con piroxicam da solo; inoltre, la possibilità di comparsa di reazioni avverse è aumentata (vedere paragrafo 4.4.). Gli studi nell'uomo hanno dimostrato che l'uso concomitante di piroxicam e acido acetilsalicilico riduce la concentrazione plasmatica di piroxicam di circa l'80% del valore abituale.

Piroxicam interagisce con acido acetilsalicilico, con altre sostanze antiinfiammatorie non steroidee e con sostanze che inibiscono l'aggregazione piastrinica (vedere 4.3 e 4.4).

**Corticosteroidi:** aumento del rischio di ulcera o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

**Anticoagulanti:** i FANS, incluso piroxicam, possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin. Pertanto, l'uso di piroxicam insieme agli anticoagulanti come il warfarin deve essere evitato (vedere paragrafo 4.3).

**Antiaggreganti piastrinici ed inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI):** aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4.).

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa), la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono piroxicam in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

In caso di contemporanea assunzione di farmaci contenenti potassio o di diuretici che determinano una ritenzione di potassio esiste un ulteriore rischio di un aumento della concentrazione di potassio nel siero (iperpotassiemia).

Litio: La contemporanea somministrazione di litio e FANS provoca aumento dei livelli plasmatici del litio.

Piroxicam si lega molto alle proteine ed è quindi probabile che spiazzati altri farmaci legati alle proteine. I medici dovranno tenere sotto controllo i pazienti in trattamento con piroxicam e farmaci ad alto legame proteico per eventuale aggiustamento dei dosaggi. In seguito a somministrazione di cimetidina l'assorbimento del piroxicam fa registrare un lieve aumento. Questo incremento, comunque, non ha dimostrato di essere clinicamente significativo.

Evitare l'assunzione di alcool.

Il piroxicam può diminuire l'efficacia dei dispositivi intrauterini.

E' sconsigliato l'uso degli antiinfiammatori non steroidei contemporaneamente a farmaci chinolonici.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Piroxicam è controindicato durante la gravidanza, accertata o presunta, e l'allattamento.

##### Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre

il feto a :

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Piroxicam può modificare lo stato di vigilanza in modo tale da compromettere la guida di autoveicoli e l'impegno in attività che richiedono prontezza di riflessi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

**Gastrointestinali:** gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4).

Dopo somministrazione di piroxicam sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

In associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere Sezione 4.4).

Altri effetti collaterali segnalati: anoressia, fenomeni di ipersensibilità quali eruzioni cutanee, cefalea, vertigine, sonnolenza, malessere, tinnito, sordità, astenia, alterazioni dei parametri ematologici, diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, anemia.

Come per altre sostanze ad azione analoga, sono stati osservati in alcuni pazienti aumenti dell'azotemia che non progrediscono, con il protrarsi della somministrazione, oltre un certo livello; ritornano ai valori normali una volta sospesa la terapia.

Raramente possono verificarsi edema allergico del volto e delle mani, aumento della fotosensibilità cutanea, disturbi della vista, anemia aplastica, anemia emolitica, pancitopenia, piastrinopenia, porpora di Schoenlein-Henoch, eosinofilia, aumento degli indici della funzionalità epatica, ittero, con rari casi di epatite fatale.

La terapia con piroxicam deve essere comunque sospesa se si manifestano segni e sintomi clinici di disturbi epatici.

Sono stati riportati rari casi di pancreatite. Sono stati riferiti alcuni casi di ematuria, disuria, insufficienza renale acuta, ritenzione idrica, che può manifestarsi in forma di edema soprattutto nelle regioni declivi degli arti inferiori o di disturbi cardiocircolatori (ipertensione, scompenso).

In casi sporadici sono stati riferiti: epistassi, secchezza delle fauci, eritema multiforme, ecchimosi, desquamazione cutanea, sudorazione, ipoglicemia, iperglicemia, modificazioni del peso corporeo,

eretismo, insonnia, depressione, disfunzione vescicale, shock e sintomi premonitori, alopecia, turbe dell'accrescimento ungueale.

Gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) sono state segnalate (vedere paragrafo 4.4)

Frequenza molto rara

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sintomi: I sintomi più indicativi di sovradosaggio sono cefalea, vomito, sonnolenza, vertigini e sincope.

In caso di sovradosaggio è indicata una terapia sintomatica di sostegno.

Sebbene non siano stati effettuati studi finora, l'emodialisi non è probabilmente utile per facilitare l'eliminazione del piroxicam, poiché il farmaco è caratterizzato da un elevato legame con le proteine plasmatiche.

### **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori/antireumatici non steroidei.

Codice ATC: M01AC01.

Il piroxicam, appartenente alla classe delle carbossiamidi-N-eterocicliche benzotiaziniche, è il primo composto di una nuova classe di FANS, gli oxicam. Il piroxicam esplica attività antiinfiammatoria, analgesica ed antipiretica, azioni farmacologiche simili a quelle degli altri antiinfiammatori non steroidei. Studi animali hanno dimostrato che piroxicam influenza la migrazione delle cellule ai siti di infiammazione. Come altri FANS, piroxicam interferisce con la sintesi di prostaglandine inibendo la cicloossigenasi. A differenza dell' indometacina, piroxicam è un inibitore reversibile della sintesi di prostaglandine. In uno studio condotto su 9 pazienti con artrite reumatoide attiva, piroxicam (20 mg/die per 15 giorni) ha dimostrato di abbassare in maniera marcata la funzione delle cellule polimorfonucleate (PMN), la produzione di anioni superossido nel sangue periferico e nel liquido sinoviale e la concentrazione di PMN e PMN elastasi nel liquido sinoviale. La modulazione delle risposte dei PMN può contribuire all'azione antiinfiammatoria del piroxicam.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I livelli plasmatici del farmaco dopo somministrazione parenterale sono significativamente più alti di quelli osservati dopo l'assunzione per via orale nei primi 45 minuti dopo somministrazione della prima dose e 30 minuti dopo la seconda dose. La biodisponibilità delle due forme è comunque analoga. L'emivita plasmatica nell'uomo è di 36-45 ore. Con una somministrazione la concentrazione si mantiene stabile per l'intera giornata.

Il piroxicam si lega alle proteine plasmatiche in notevole quantità, in gran parte viene metabolizzato nell'organismo e meno del 5% della dose giornaliera è escreto immodificato con feci e urine. Un'importante via metabolica è l'idrossilazione dell'anello piridinico della catena laterale, cui segue la coniugazione con acido glicuronico e l'eliminazione per via urinaria

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici rivelano che non vi sono particolari rischi per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità con dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico e tossicità riproduttiva.

Come per le altre sostanze che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, anche il piroxicam aumenta l'incidenza di distocie e di parti post-termine in animali quando la somministrazione della

sostanza perdura durante la gravidanza. La somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare la costrizione del dotto arterioso fetale. Inoltre nell'ultimo trimestre di gravidanza aumenta la tossicità a livello gastroduodenale.

Negli studi non-clinici sono stati osservati alcuni effetti quali lesioni gastrointestinali e necrosi papillare renale, rilevati alla dose massima impiegata, che risulta maggiore di circa 60 volte della dose indicata per l'uomo.

Tale esposizione al piroxicam è quindi considerata sufficientemente in eccesso alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza di tali effetti per l'uso clinico del farmaco.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Fosfato monosodico monoidrato, nicotinamide, macrogol, alcool etilico al 95%, alcool benzilico, sodio idrossido, acido cloridrico concentrato, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Non note.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni a confezionamento integro

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna speciale precauzione per la conservazione

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiale di vetro tipo I in astuccio di cartone litografato; confezione da 6 fiale

### **6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

S.F.Group S.r.l. – Via Beniamino Segre, 59 – 00134 Roma

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

REUMAGIL 20 mg soluzione iniettabile per uso intramuscolare AIC 025262066

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Rinnovo: Novembre 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

08 marzo 2012