



1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

FELDENE® 20 mg tabletas dispersables
FELDENE® 20 mg cápsulas
FELDENE® FLASH 20 mg tabletas de disolución oral instantánea
FELDENE® 40 mg (20 mg/mL) solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El piroxicam contiene como principio activo piroxicam 20 mg en cápsulas, 20 mg en tabletas dispersables, 20 mg en tabletas de disolución oral instantánea y 40 mg/2 mL en solución para uso intramuscular.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula, tableta dispersable, Tabletetas de disolución oral instantánea y solución para uso intramuscular.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El piroxicam es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) indicado en diversas afecciones que requieren actividad antiinflamatoria o analgésica, como artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis (artrosis, enfermedad articular degenerativa), espondilitis anquilosante, trastornos musculoesqueléticos agudos, gota aguda, dolor después de intervención quirúrgica y de traumatismo agudo, para el tratamiento de la dismenorrea primaria en pacientes mayores de 12 años de edad y para el alivio de la fiebre y dolor asociados con inflamación aguda del tracto respiratorio superior.

4.2 Posología y método de administración

Es posible reducir al mínimo los efectos indeseables usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas.

Posología

Artritis reumatoide, osteoartritis (artrosis, enfermedad articular degenerativa), espondilitis anquilosante

La dosis inicial recomendada es de 20 mg administrados en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes se mantendrá con 20 mg al día. Un grupo relativamente pequeño de pacientes se puede mantener con 10 mg al día (véase la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, efectos gastrointestinales [GI]**).

Gota aguda

Debido a su perfil de seguridad GI (ver secciones **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 advertencias y precauciones especiales para el uso**), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para gota aguda cuando esté indicado un AINE. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar gota aguda en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**). El tratamiento se debe iniciar con una dosis única de 40 mg, seguida en los próximos 4 a 6 días con 40 mg al día, administrados en dosis única o en dosis divididas. El piroxicam no está indicado en el manejo a largo plazo de la gota.

Trastornos musculoesqueléticos agudos

Debido a su perfil de seguridad GI (ver secciones **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 advertencias y precauciones especiales para el uso**), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para trastornos musculoesqueléticos agudos cuando esté indicado un AINE. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar trastornos musculoesqueléticos agudos en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**). El tratamiento debe comenzar con 40 mg al día durante los primeros dos días administrados en dosis única o en dosis divididas. Durante los restantes 7 a 14 días del período de tratamiento, la dosis se debe reducir a 20 mg al día.

Dolor postoperatorio y postraumático

La dosis inicial recomendada es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria.

Dismenorrea

Debido a su perfil de seguridad GI (ver secciones **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 advertencias y precauciones especiales para el uso**), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para la dismenorrea cuando esté indicado un AINE. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar dismenorrea en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**). El tratamiento de la dismenorrea primaria se inicia tan pronto como aparezcan los síntomas con una dosis inicial recomendada de 40 mg administrados como dosis única diaria durante los primeros dos días. El tratamiento se puede continuar en lo sucesivo con una dosis única diaria de 20 mg durante los siguientes tres días si es necesario.

Inflamación del tracto respiratorio superior

La posología en el adulto es de 10 mg o 20 mg por vía oral una vez al día por cinco a siete días.

Uso en niños

Artritis reumatoide juvenil (ARJ)

Las posologías recomendadas en los niños con ARJ se basan en el peso corporal así:

Peso (kg)	Dosis (mg)
menos de 15	5
16 a 25	10
26 a 45	15
más de 46	20

El medicamento se debe tomar una vez al día. La tableta dispersable se puede usar para obtener la dosis exacta requerida.

Administración

Oral (Cápsulas, tabletas dispersables, tabletas de disolución oral instantánea)

Las tabletas dispersables de piroxicam se pueden tragar completas con líquido o se pueden dispersar en un mínimo de 50 mL de agua y luego tomarlas. El piroxicam en tableta de disolución oral instantánea se puede tragar con agua, o ponerlo sobre la lengua para que se disperse y luego tragarla con saliva o agua en suspensión. El piroxicam en tableta de disolución oral instantánea se disuelve casi instantáneamente en la boca en presencia de agua o saliva.

Intramuscular

El piroxicam intramuscular es apropiado para el tratamiento inicial de afecciones agudas y las exacerbaciones agudas de afecciones crónicas. Para la continuación del tratamiento, se deben utilizar las formas farmacéuticas orales (cápsulas, tabletas o tabletas de disolución oral instantánea). La posología del piroxicam intramuscular es idéntica a la posología del piroxicam oral.

La inyección intramuscular de piroxicam debe aplicarse usando una técnica aséptica en un músculo relativamente grande. El lugar preferido es el cuadrante superior externo de la nalga (es decir, el glúteo mayor). Igual que sucede con todas las inyecciones intramusculares, es necesario succionar para evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo.

Administración combinada

La dosis diaria total de piroxicam administrado en cápsulas, tabletas dispersables, tabletas de disolución oral instantánea e inyección intramuscular no debe exceder la dosis máxima diaria recomendada que se indicó arriba.

4.3 Contraindicaciones

El piroxicam está contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de úlcera, sangrado o perforación gastrointestinal.
- Pacientes con úlceras pépticas activas.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al piroxicam o a cualquiera de los excipientes. Existe el potencial de sensibilidad cruzada con la aspirina y otros AINEs. No se debe dar piroxicam a los pacientes en quienes la aspirina y otros AINEs inducen los síntomas del asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de la cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG).
- Pacientes con insuficiencias renal y hepática graves.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Este producto contiene alcohol bencílico, no usar en neonatos.

Se debe evitar el uso concomitante de Piroxicam con AINEs sistémicos diferentes a, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). El uso concomitante de un AINE sistémico y otro AINE sistémico puede aumentar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y sangrado.

Efectos cardiovasculares

Los AINEs pueden aumentar el riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares (CV) graves, infarto de miocardio y apoplejía, que pueden ser mortales. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa de referencia incrementada. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso CV en pacientes tratados con piroxicam,

se deberá usar la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos al desarrollo de dichos eventos, aun en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos o síntomas de toxicidad CV graves y las medidas que hay que tomar si llegan a presentarse (véase la sección **4.3 Contraindicaciones**).

Hipertensión

Como con todos los AINEs, piroxicam puede conducir al inicio de una nueva hipertensión o a empeorar una hipertensión pre-existente, cualquiera de las dos condiciones puede contribuir a incrementar la incidencia de eventos CV. Los AINEs, incluyendo piroxicam, deben ser usados con precaución en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe ser monitoreada muy de cerca durante el inicio del tratamiento con piroxicam y durante el curso del mismo.

Retención de líquidos y edema

Igual que sucede con otros medicamentos de los que se sabe que inhiben la síntesis de las prostaglandinas, en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el piroxicam, se han informado retención de líquidos y edema. Por esta razón, se deberá usar el piroxicam con precaución en pacientes que tienen función cardíaca comprometida y otras afecciones que son predisponentes o resultan empeorados por la retención de líquidos. Los pacientes que tienen una insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión preexistentes deben someterse a una estrecha vigilancia.

Efectos gastrointestinales (GI)

Los AINEs, incluido el piroxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves incluidas inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o el intestino grueso, que pueden ser mortales. La administración de dosis de más de 20 mg por día conlleva un aumento en el riesgo de efectos colaterales gastrointestinales. La evidencia de estudios observacionales sugiere que piroxicam puede estar asociado con un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal grave, relativa a otros AINEs. Cuando sobrevienen hemorragia o la ulceración GI en pacientes que reciben piroxicam, se debe suspender el tratamiento. Los pacientes que corren un riesgo más alto de presentar estos tipos de complicaciones GI con los AINEs son los ancianos, los pacientes con enfermedad CV, los pacientes que usan concomitantemente corticosteroides, fármacos antiplaquetarios (como la aspirina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol o los pacientes que tienen antecedentes o enfermedad gastrointestinal activa, como ulceración, hemorragia o afecciones inflamatorias GI. En consecuencia, el piroxicam deberá ser usado con precaución en estos pacientes (véase secciones **4.2 Posología y el método de administración** y **4.3 Contraindicaciones**).

Efectos renales

En unos pocos casos, los AINEs pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales que desempeñan un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En estos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal manifiesta, la cual típicamente va seguida de una recuperación al estado previo al tratamiento una vez que se suspende el tratamiento con AINEs. Los pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir tal reacción son los que padecen insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Estos pacientes deben someterse a estrecha vigilancia mientras reciben tratamiento con AINEs.

Se debe tener cuidado cuando se inicia el tratamiento con piroxicam en pacientes con deshidratación grave. También se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedad renal (véase la sección **4.3 Contraindicaciones**).

A causa de la extensa excreción renal de piroxicam y los productos de su biotransformación, se deben considerar dosis más bajas de piroxicam en los pacientes que tienen deterioro de la función renal y

someterlos a estrecha vigilancia (véase las secciones **4.3 Contraindicaciones** y **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Efectos hepáticos

Piroxicam puede causar hepatitis fatal e ictericia. Aunque estas reacciones son raras, si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos compatibles con la enfermedad hepática se desarrollan, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción, etc.), piroxicam debe interrumpirse.

Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas graves, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se han informado muy raramente como asociadas con el uso de AINEs, incluido el piroxicam. Los pacientes parecen correr el más alto riesgo de sufrir estos eventos al comienzo del curso de tratamiento, ya que el evento se presenta en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El piroxicam se debe interrumpir ante la aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos oftalmológicos

A causa de los informes de hallazgos oculares adversos con el uso de los AINEs, se recomienda que los pacientes que padecen trastornos visuales durante el tratamiento con piroxicam se sometan a evaluación oftalmológica.

Metabolizadores deficientes de los sustratos CYP2C9

Pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores deficientes de CYP2C9 con base en historia/experiencia previa con otros sustratos CYP2C9 deben recibir piroxicam con precaución, ya que pueden tener niveles en plasma anormalmente altos debido a la depuración metabólica reducida (ver sección 5.2 **Propiedades farmacocinéticas, Farmacogenética**).

Uso con anticoagulantes orales

El uso concomitante de AINEs, incluyendo piroxicam, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia GI y no GI y se debe administrar con precaución. Anticoagulantes orales incluyen la warfarina / tipo cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación / INR debe vigilarse en los pacientes que toman anticoagulantes tipo warfarina o cumarina (ver sección 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Generales

Pacientes con fenilcetonuria: A causa de su contenido de aspartamo, el piroxicam en tableta de disolución oral instantánea contiene fenilalanina 0,070 mg y 0,140 mg por dosis de 10 mg y de 20 mg dosis respectivamente.

Cuando se usa para el alivio del dolor y la inflamación en los problemas inflamatorios del tracto respiratorio superior, hay que recordar que los AINEs constituyen únicamente un tratamiento sintomático.

Cuando se administran en pacientes con estas afecciones, hay que considerar el tratamiento antibacteriano concomitante adecuado.

El piroxicam solución para uso intramuscular contiene alcohol bencílico. El alcohol bencílico conservante ha estado asociado con eventos adversos graves, entre ellos, el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque, por lo general, las dosis terapéuticas normales de este producto brindan cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente inferiores a aquellas informadas en asociación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de este alcohol con la que puede producirse toxicidad. El riesgo de toxicidad con alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y la capacidad

del hígado y de los riñones para desintoxicarse del producto químico. Los bebés prematuros y con bajo peso al nacer son más propensos a desarrollar toxicidad.

La cantidad de alcohol bencílico en el diluyente por cada mL son 20 mg.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ácido acetilsalicílico:

Igual que sucede con otros AINEs, no se recomienda el uso del piroxicam en conjunto con ácido acetilsalicílico o el uso concomitante de dos AINEs porque los datos que existen no sirven para demostrar que la combinación produce más mejoría que la que se alcanza con el medicamento solo y el potencial de reacciones adversas se incrementa.

Los estudios en seres humanos han demostrado que la administración concomitante de piroxicam y ácido acetilsalicílico dio lugar a una reducción de los niveles plasmáticos de piroxicam hasta cerca de 80% de los valores normales.

Piroxicam interfiere con el efecto antiplaquetario de la aspirina en dosis bajas, por lo que pueden interferir con el tratamiento profiláctico de la aspirina de enfermedades CV.

Anticoagulantes:

Se ha informado de unos pocos casos de hemorragia cuando se administró piroxicam a pacientes en tratamiento con anticoagulantes de tipo cumarínico. Los pacientes se deben vigilar estrechamente si se les administran piroxicam y anticoagulantes orales al mismo tiempo.

El piroxicam, a semejanza de los otros AINEs, disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto debe ser tenido en cuenta cuando se determinan los tiempos de sangría.

Antiácidos:

La administración concomitante de antiácidos no tuvo efecto sobre los niveles plasmáticos de piroxicam.

Antihipertensivos incluidos diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas de la angiotensina II (AIIA) y beta-bloqueantes:

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos incluyendo inhibidores de la ECA, AIIA y bloqueadores beta.

En pacientes que tienen disfunción renal (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos con función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ACE o un AIIA y / o diuréticos con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede empeorar la disfunción renal, incluida la posibilidad de insuficiencia renal aguda, la cual suele ser reversible.

La aparición de estas interacciones debe ser considerada en pacientes que toman piroxicam con, un inhibidor de la ACE o un AIIA y / o diuréticos. Por tanto, la administración concomitante de estos medicamentos se debe hacer con precaución, sobre todo en pacientes ancianos. Los pacientes deben hidratarse adecuadamente y se debe evaluar la necesidad de vigilar la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y de forma periódica en lo sucesivo.

Glucósidos cardíacos (digoxina y digitoxina):

Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular (TFG) y aumentar los niveles plasmáticos del glucósido. La administración concomitante de digoxina o digitoxina no tuvo efecto sobre los niveles plasmáticos de piroxicam o cualquiera de los medicamentos.

Cimetidina:

Los resultados de dos estudios separados indican un leve aumento de la absorción del piroxicam después de la administración de cimetidina pero sin cambios significativos en los parámetros de eliminación.

La cimetidina aumenta el área bajo la curva (ABC_{0-120 h}) y la C_{máx.} del piroxicam en aproximadamente 13% a 15%. Las constantes de la tasa de eliminación y la semivida no muestran diferencias significativas. Es poco probable que el aumento pequeño pero significativo en la absorción tenga significado clínico.

Colestiramina:

Se ha demostrado que la colestiramina intensifica la depuración oral y acorta la semivida del piroxicam. A fin de reducir al mínimo esta interacción, es prudente administrar el piroxicam cuando menos 2 horas antes o 6 horas después de la colestiramina.

Corticosteroides:

Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

Ciclosporina:

Aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Litio y otros agentes que se unen a las proteínas:

El piroxicam se une en alto grado a las proteínas y por ello sería de esperar desplazase a otros medicamentos que también lo hacen. El médico debe vigilar estrechamente cualquier cambio en los requerimientos de posología cuando administra piroxicam a pacientes que reciben otros medicamentos que se unen en alto grado a las proteínas.

Se ha dicho que los AINEs, incluido el piroxicam, aumentan los niveles plasmáticos del litio en estado de equilibrio. Se recomienda determinar los niveles al iniciar, ajustar y suspender el piroxicam.

Metotrexato:

Cuando el metotrexato se administra simultáneamente con AINEs, incluyendo piroxicam, los AINEs pueden disminuir la eliminación de metotrexato lo que resulta en aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato. Se recomienda precaución, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.

Tacrolimus:

Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se coadministran AINEs con tacrolimus.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia***Fertilidad***

Basado en el mecanismo de acción, el uso de los AINEs, incluyendo el piroxicam puede retrasar o prevenir la ruptura de los folículos ováricos, que se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en tratamiento de la infertilidad, se debe considerar el retiro de los AINEs, incluyendo el piroxicam.

Embarazo

Aunque no se observaran efectos teratogénicos en las pruebas en animales, no se recomienda el uso del piroxicam durante el embarazo. El piroxicam inhibe la síntesis y liberación de las prostaglandinas a través de una inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa. Este efecto, igual que sucede con otros AINEs, ha sido asociado con un aumento de la incidencia de distocia y retardo del parto en hembras preñadas de animales cuando se continuó la administración del medicamento durante el final del embarazo. También se sabe que los AINEs inducen el cierre prematuro del conducto arterioso en bebés. Por lo tanto, el piroxicam debe ser evitado durante el tercer trimestre del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un riesgo incrementado de aborto espontáneo después del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de síntesis de prostaglandinas ha demostrado que resulta en una mayor pérdida antes y después de la implantación.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que pueden resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos severos. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles. Las mujeres embarazadas tratadas con piroxicam deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.

El alcohol bencílico puede cruzar la placenta (ver sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Lactancia

La presencia de piroxicam en leche materna ha sido determinada en condiciones iniciales y a largo plazo (52 días). El piroxicam apareció en la leche materna en cerca de 1% a 3% de la concentración plasmática materna. No se presentó acumulación del piroxicam en la leche con respecto a la concentración en plasma durante el tratamiento. No se recomienda el uso del piroxicam en madres que amamantan por cuanto no ha sido establecida la seguridad clínica.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

No se ha estudiado el efecto del piroxicam sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias.

4.8 Efectos indeseables

El piroxicam en general es bien tolerado. Los síntomas gastrointestinales son los efectos secundarios que se encuentran con mayor frecuencia pero, en la mayoría de los casos, no entorpecen el curso del tratamiento.

Las evaluaciones objetivas de la apariencia de la mucosa gástrica y la pérdida de sangre por el intestino demuestran que el piroxicam en dosis de 20 mg/día administrado, bien sea en dosis única diaria o en dosis divididas, es significativamente menos irritante para el tracto gastrointestinal que el ácido acetilsalicílico.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Anemia, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia, enfermedad del suero.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia, hiperglucemia, hipoglucemia, retención de líquidos.

Trastornos psiquiátricos: Depresión, anormalidades del sueño, alucinaciones, insomnio, confusión mental, alteraciones del estado de ánimo, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: Meningitis aséptica, mareo, cefalea, parestesia, somnolencia, vértigo.

Trastornos oculares: Visión borrosa, irritaciones oculares, edema ocular.

Trastornos del oído y el laberinto: Deterioro de la audición, tinnitus.

Trastornos cardíacos: Palpitaciones.

Trastornos vasculares: Vasculitis, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Broncoespasmo, disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: Molestia abdominal, dolor abdominal, constipación, diarrea, molestia epigástrica, flatulencia, gastritis, sangrado gastrointestinal (incluidas hematemesis y melena), indigestión, náusea, pancreatitis, perforación, estomatitis, ulceración, vómitos (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos gastrointestinales (GI)**).

Trastornos hepato biliares: Hepatitis mortal, ictericia.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas: Disminución de la fertilidad femenina.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Alopecia, angioedema, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, púrpura no trombocitopénica (Henoch-Schoenlein), onicolisis, reacciones fotoalérgicas, prurito, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell), urticaria, reacciones vesículo-ampollosas (véase la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Reacciones cutáneas**).

Trastornos renales y urinarios: Síndrome nefrótico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, fallo renal.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: Edema (principalmente del tobillo), reacciones adversas locales (sensaciones de quemadura) o daño tisular (formación de abscesos estériles, necrosis del tejido graso) en el lugar de la inyección, malestar general, dolor transitorio después de la inyección.

Investigaciones: ANA positivos, elevaciones reversibles del BUN y la creatinina, disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito no asociadas con hemorragia gastrointestinal evidente, aumento de los niveles séricos de las transaminasas, baja de peso, aumento de peso.

4.9 Sobredosis

En el evento de sobredosificación con piroxicam, está indicado el tratamiento sintomático y de soporte. Los estudios indican que la administración de carbón activado puede dar lugar a una reducción de la absorción y reabsorción del piroxicam con lo cual se reduce la cantidad total de medicamento activo disponible.

Si bien hasta la fecha no hay estudios, la hemodiálisis probablemente no sea de utilidad para intensificar la eliminación del piroxicam porque este medicamento se une en alto grado a las proteínas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El piroxicam es un agente antiinflamatorio no esteroideo, que también posee propiedades analgésicas y antipiréticas. La administración de piroxicam a animales de laboratorio inhibe la formación de edema y eritema, la proliferación tisular, la fiebre y el dolor. Es eficaz sin importar la etiología de la inflamación. Aunque su modo de acción no está totalmente esclarecido, los estudios independientes *in vitro* e *in vivo*

han demostrado que el piroxicam interactúa en varias etapas en las respuestas inmunológica e inflamatoria a través de:

- Inhibición de la síntesis de prostanoïdes, incluidas las prostaglandinas, por medio de la inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa.
- Inhibición de la agregación de los neutrófilos.
- Inhibición de la migración de los polimorfonucleares y monocitos hacia el área de inflamación.
- Inhibición de la liberación de enzimas lisosomales de los leucocitos estimulados.
- Inhibición de la generación de aniones superóxido por el neutrófilo.
- Reducción de la producción sistémica y sinovial del factor reumatoïdeo en pacientes con artritis reumatoïde seropositiva.

Se ha establecido que el piroxicam no actúa mediante la estimulación del eje hipófisis-suprarrenal. Los estudios *in vitro* no han revelado efectos negativos sobre el metabolismo del cartílago.

En estudios clínicos, se ha encontrado que el piroxicam es eficaz como analgésico en el dolor de diversas etiologías (dolor postraumático, dolor de la episiotomía y dolor postoperatorio). Es rápido el comienzo de la analgesia.

En la dismenorrea primaria, los niveles elevados de prostaglandinas en el endometrio causan hipercontractilidad uterina que da lugar a isquemia uterina y dolor. El piroxicam, siendo como es un potente inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, ha mostrado reducir la hipercontractilidad uterina y tener buen efecto en el tratamiento de la dismenorrea primaria.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

El piroxicam se absorbe bien luego de la administración oral o rectal. Cuando se toma con alimentos hay una ligera demora en la velocidad pero no en la extensión de la absorción que sigue a la administración oral.

Se mantienen concentraciones plasmáticas a lo largo de todo el día con la dosis una vez al día.

El tratamiento continuo con 20 mg/día durante períodos de 1 año produce niveles sanguíneos similares a los que se ven una vez que se alcanza el estado de equilibrio.

Las concentraciones plasmáticas del medicamento son proporcionales para las dosis de 10 mg y 20 mg y, en general, alcanzan su pico dentro de las tres a cinco horas siguientes a la administración. Una dosis única de 20 mg, por lo general, produce niveles plasmáticos pico de piroxicam de 1,5 a 2 mcg/mL en tanto que las concentraciones plasmáticas máximas del medicamento, después de la ingestión diaria repetida de 20 mg de piroxicam se suelen estabilizar entre 3 y 8 mcg/mL. La mayoría de los pacientes se aproxima a los niveles plasmáticos del estado de equilibrio en 7 a 12 días.

El tratamiento con un régimen de dosis de carga de 40 mg al día durante los primeros dos días seguidos de 20 mg al día en lo sucesivo permite que en un alto porcentaje (aproximadamente 76%) se alcancen los niveles del estado de equilibrio inmediatamente después de la segunda dosis. Los niveles del estado de equilibrio, las áreas bajo la curva y la semivida de eliminación son similares a las que siguen a un régimen de dosis de 20 mg al día.

Un estudio comparativo de dosis múltiples de la biodisponibilidad de la forma inyectable con la cápsula oral demostró que después de la administración intramuscular del piroxicam, los niveles plasmáticos son significativamente más altos que los alcanzados después de la ingestión de cápsulas durante los 45

minutos que siguen a la administración del primer día, durante 30 minutos el segundo día y durante 15 minutos al séptimo día. Existe bioequivalencia entre las dos formas farmacéuticas.

Un estudio comparativo de dosis múltiples de la farmacocinética y la biodisponibilidad del piroxicam en tableta de disolución oral instantánea con la cápsula oral demostró que después de la administración una vez al día durante 14 días, las medias de los perfiles de concentración plasmática – tiempo del piroxicam para las cápsulas y el piroxicam en tabletas de disolución oral instantánea prácticamente se pudieron sobreponer. No hubo diferencias significativas entre los valores medios de $C_{máx}$, $C_{mín}$, $T_{1/2}$, o $T_{máx}$ en el estado de equilibrio. Este estudio concluyó que el piroxicam en tabletas de disolución oral instantánea es bioequivalente a la cápsula después de la dosis de una vez al día. Los estudios de dosis única han demostrado bioequivalencia igual cuando la tableta se toma con o sin agua.

Metabolismo y eliminación

El piroxicam se metaboliza extensamente y menos de 5% de la dosis diaria se excreta sin cambios por la orina y las heces. El metabolismo del piroxicam es predominantemente mediado por el citocromo P450 CYP 2C9 en el hígado. Una importante vía metabólica es la hidroxilación del anillo piridilo de la cadena lateral del piroxicam, seguida de la conjugación con ácido glucurónico y eliminación urinaria. La semivida plasmática es de aproximadamente 50 horas en el ser humano.

Los pacientes en los que se conoce o se sospecha son metabolizadores deficientes CYP2C9 basados en historia/experiencia previa con otros CYP2C9, se debe administrar con precaución el piroxicam ya que pueden tener niveles plasmáticos anormalmente elevados debido a la reducción del aclaramiento metabólico (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, metabolizadores deficientes de sustratos CYP2C9**).

Farmacogenética

La actividad CYP2C9 se reduce en individuos con polimorfismos genéticos, tales como los polimorfismos CYP2C9*2 y CYP2C9*3. Datos limitados de dos informes publicados mostraron que los sujetos con genotipos CYP2C9*1/*2 heterocigótico (n=9), CYP2C9*1/*3 heterocigótico (n=9) y CYP2C9*3/*3 homocigótico (n=1) mostraron niveles sistémicos de piroxicam 1,7, 1,7 y 5,3 veces más altos, respectivamente, que los sujetos con CYP2C9*1/*1 (n=17, genotipo metabolizador normal) luego de la administración de una dosis oral única. Los valores de semivida de eliminación media de piroxicam para sujetos con genotipos CYP2C9*1/*3 (n=9) y CYP2C9*3/*3 (n=1) fueron 1,7 y 8,8 veces más altos que en sujetos con CYP2C9*1/*1 (n=17). Se estima que la frecuencia del genotipo homocigótico *3/*3 es de 0% al 5,7% en diferentes grupos étnicos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Se hicieron estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas, ratones, perros y monos, usando dosis entre 0,3 mg/kg/día y 25 mg/kg/día. La última dosis es de aproximadamente 90 veces el nivel recomendado de dosis en seres humanos. La única patología que se observó fue la característicamente asociada con la toxicología de los agentes antiinflamatorios no esteroideos en animales; es decir, la necrosis papilar renal y las lesiones gastrointestinales. En lo que respecta a estas últimas, el mono probó ser bastante resistente a este efecto y el perro inusualmente sensible.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Feldene 20 mg tabletas dispersables

Celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, lactosa hidratada y fumarato estearil de sodio.

Feldene 20 mg cápsulas

Lactosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio.

Feldene Flash 20 mg tabletas de disolución oral instantánea

Gelatina, manitol, aspartame, ácido cítrico anhidro y agua purificada.

Feldene 40 mg (20 mg/mL) solución inyectable

Fosfato sódico dihidratado dihidrogenado, nicotinamida, propilenglicol, etanol, alcohol bencílico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

La solución para uso intramuscular no se debe mezclar con otras medicinas.

6.3 Período de validez

Feldene 20 mg tabletas dispersables: 36 meses.

Feldene 20 mg cápsulas: 48 meses.

Feldene Flash 20 mg tabletas de disolución oral instantánea: 48 meses.

Feldene 40 mg (20 mg/mL) solución inyectable: 24 meses.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Feldene 20 mg tabletas dispersables:

Externo: Caja de cartón.

Interno: Blíster de aluminio/PVC.

Feldene 20 mg cápsulas:

Externo: Caja de cartón.

Interno: Blíster de PVC/lámina de aluminio.

Feldene Flash 20 mg tabletas de disolución oral instantánea:

Externo: Caja de cartón.

Interno mediato: Sobre: Consta de una lámina de aluminio, cubierta con una capa de papel en el exterior, la lámina de aluminio está formada por cuatro capas (de afuera hacia adentro): Papel, polietileno, aluminio y polietileno.

Interno inmediato/Primario: Blíster opaco de PVDC/PVC-PVDC con el siguiente material de cubierta (de afuera hacia adentro): Papel/PET/Aluminio/PET.

Feldene 40 mg (20 mg/mL) solución inyectable:

Externo: Caja de cartón.

Interno: Ampolla de vidrio tipo I de color ámbar.

Presentaciones comerciales:

Feldene 20 mg tabletas dispersables: Caja x 1, 2, 3 blísteres x 10 tabletas c/u + Inserto.

Feldene 20 mg cápsulas:

Caja x 1 blíster x 10 cápsulas.

Caja x 1 blíster x 15 cápsulas.

Caja x 2, 3, 6 blísteres x 10 cápsulas c/u.

Caja x 4 blísteres x 15 cápsulas c/u.

Feldene Flash 20 mg tabletas de disolución oral instantánea:

Caja x 1 sobre x 1 blíster x 10 tabletas + Inserto

Caja x 10 sobres x 1 blíster x 2 tabletas de + Inserto

Caja x 1 blíster x 2 tabletas + Inserto

Caja x 15 blísteres x 2 tabletas + Inserto

Caja x 1 blíster x 10 tabletas + Inserto

Caja x 3 blísteres x 10 tabletas + Inserto

Feldene 40 mg (20 mg/mL) solución inyectable:

Caja x 2 ampollas de 2 mL c/u - 40 mg/2 mL + inserto

Muestra médica:

Feldene Flash 20 mg tabletas de disolución oral instantánea:

Caja x 1 blíster x 2 tabletas + Inserto

Feldene 40 mg (20 mg/mL) solución inyectable:

Caja x 1 ampolla de 2 mL c/u - 40 mg/2 mL

6.6 Instrucciones para uso/manejo

Ninguna.

Feldene 20 mg tabletas dispersables: Fabricado por: Fareva Amboise, Poce Sur Cisse, Francia.

Feldene 20 mg cápsulas: Fabricado por:

Laboratorios Pfizer Ltda., Guarulhos – Brasil.

Feldene 40 mg (20 mg/mL) solución inyectable: Fabricado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs – Bélgica.

Feldene Flash 20 mg tabletas de disolución oral instantánea: Fabricado por: Catalent UK Swindon Zydys Ltd. Frankland Road, Blagrove.SN5 8RU Swindon, Wiltshire – Reino Unido.

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

Basado en CDS v14.0 del 15 de Agosto del 2018.

Nombre genérico: Piroxicam

Número de documento del producto: 14.0

Fecha: 15 de Agosto del 2018

Reemplaza a: 09 de Noviembre del 2016