



FELDENE* FLASH 20 mg
(Piroxicam)
Tabletas Sublinguales

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

FELDENE* FLASH 20 mg Tabletas sublinguales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta sublingual de FELDENE FLASH contiene: Piroxicam 20 mg

Excipiente(s) con efecto conocido: Aspartame

Para obtener una lista completa de excipiente(s), ver sección 7.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas sublinguales

5. DATOS CLÍNICOS

5.1 Indicaciones terapéuticas

FELDENE FLASH está indicado para el alivio sintomático de la osteoartritis, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante.

Debido a su perfil de seguridad (ver las secciones 5.2, 5.3 y 5.4), piroxicam no es una opción de primera línea en caso de que se indique un antiinflamatorio no esteroideo (AINES). La decisión de prescribir piroxicam debe basarse en una evaluación de los riesgos generales en cada paciente individual (ver secciones 5.3 y 5.4).

5.2 Posología y método de administración

La prescripción de FELDENE FLASH debe ser iniciada por médicos con experiencia en la evaluación diagnóstica y el tratamiento de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias o degenerativas.

La dosis diaria máxima recomendada es de 20mg.

Los efectos adversos pueden minimizarse utilizando la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas. El beneficio y la tolerabilidad del tratamiento deben ser revisados en 14 días. Si se considera necesario continuar el tratamiento, éste debe acompañarse de revisiones frecuentes.

Dado que se ha demostrado que piroxicam está asociado con un mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales, debe considerarse cuidadosamente la posible necesidad de una terapia combinada con agentes gastroprotectores (por ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), especialmente en pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada, frágiles o debilitados pueden tener menor tolerancia a los efectos secundarios y estos pacientes deben ser supervisados cuidadosamente. Al igual que con otros AINES, se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes de edad avanzada que son más propensos a sufrir insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

Para administración oral. Se debe tomar preferiblemente con o después de la comida. Las tabletas sublinguales se pueden tragar con agua o se pueden colocar en la lengua para dispersarse y luego se pueden tragar con la saliva. La forma de dosificación de las tabletas sublinguales se disuelve casi instantáneamente en la boca en presencia de agua o saliva.

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (véase la sección 5.4).

5.3 Contraindicaciones

- Antecedente de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal.
- Pacientes con antecedentes de trastornos gastrointestinales que están predispuestos a padecer trastornos hemorrágicos como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cánceres gastrointestinales o diverticulitis.
- Pacientes con úlcera péptica activa, trastorno inflamatorio gastrointestinal o hemorragia gastrointestinal.
- Uso concomitante con otros AINEs, incluyendo los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2 y ácido acetilsalicílico a dosis analgésicas.
- Uso concomitante con anticoagulantes.
- Antecedente de reacción alérgica grave anterior a un fármaco de cualquier tipo, en especial reacciones cutáneas como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
- Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes, reacciones cutáneas previas (independientemente de la severidad) a piroxicam, otros AINEs y otros medicamentos.
- Pacientes en los que la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos inducen los síntomas de asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria.
- Insuficiencia cardíaca severa.
- Durante el último trimestre del embarazo.

5.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los efectos adversos pueden minimizarse utilizando la dosis más baja efectiva durante el periodo de tiempo más corto posible para controlar los síntomas (ver la sección 5.2, y los riesgos GI y cardiovasculares (CV) a continuación).

El beneficio clínico y la tolerabilidad deben ser reevaluados periódicamente e interrumpiéndose inmediatamente el tratamiento tras la primera aparición de reacciones cutáneas o eventos gastrointestinales relevantes.

Efectos Gastrointestinales (GI), Riesgo de úlcera GI, Sangrado y Perforación

Los AINEs, incluido el piroxicam, pueden causar eventos gastrointestinales graves tales como hemorragias, ulceración y perforación del estómago, del intestino delgado o del intestino grueso, que pueden ser mortales. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en los pacientes tratados con AINEs.

La exposición tanto de larga y corta duración a AINEs, presenta un incremento del riesgo de padecer eventos GI graves. La evidencia procedente de estudios observacionales sugiere que piroxicam, puede estar asociado con un riesgo elevado de padecer toxicidad gastrointestinal grave, en relación a otros AINEs.

Los pacientes con factores de riesgo significativos de padecer eventos GI graves únicamente serán tratados con piroxicam tras una minuciosa consideración (ver sección 5.3 y más abajo).

La posible necesidad de terapia combinada con agentes gastro-protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) debe ser considerado cuidadosamente (ver sección 5.2).

Complicaciones GI Serias

Identificación de individuos en riesgo

El riesgo de desarrollar complicaciones GI serias aumenta con la edad. Edades superiores a 70 años están asociadas con un riesgo elevado de complicaciones. Debe evitarse la administración a pacientes mayores de 80 años.

Pacientes en tratamiento oral concomitante con corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico en dosis bajas, así como también aquellos pacientes que ingieren una cantidad excesiva de alcohol tienen un mayor riesgo de complicaciones GI graves (ver más abajo y sección 5.5). Al igual que con otros AINEs, el uso de piroxicam en combinación con agentes protectores (por ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) debe ser considerado para pacientes en riesgo.

Médico y paciente deberán permanecer alertas si aparece cualquier signo y síntoma de úlcera GI y/o sangrado durante el tratamiento con piroxicam. Se debe informar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma abdominal nuevo o inusual durante tratamiento. Si se sospecha cualquier complicación gastrointestinal durante el tratamiento, piroxicam deberá suspenderse inmediatamente y considerar una evaluación clínica y tratamiento adicionales.

Se requiere un seguimiento y asesoramiento adecuado para pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se han reportado retención de líquidos y edema en asociación al tratamiento con AINEs.

Los pacientes que presenten hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo deben ser tratados con piroxicam tras una cuidadosa consideración. Esta misma consideración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (CV) (por ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Los ensayos clínicos y los estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (particularmente, en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales graves (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). No hay datos suficientes para excluir este riesgo de piroxicam. 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 pueden estar en mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a una mayor tasa al inicio del estudio.

FELDENE FLASH debe usarse con precaución en pacientes con asma bronquial o con antecedentes de asma bronquial (ver también 5.3 Contraindicaciones).

En los pacientes que se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos de CYP2C9 basado en antecedentes/experiencia previos con otros sustratos del CYP2C9, debe administrarse piroxicam con precaución ya que pueden tener niveles plasmáticos anormalmente altos debido a la depuración metabólica reducida (ver sección 6.2).

Reacciones cutáneas

Se han notificado reacciones cutáneas potencialmente mortales, que incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) con el uso de piroxicam.

Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y monitorear muy de cerca las reacciones de la piel. El mayor riesgo para la ocurrencia de SJS y TEN está dentro de las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas y signos de SJS o TEN (p.ej., erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), el tratamiento con piroxicam debe ser interrumpido.

Los mejores resultados en el manejo de SJS y TEN provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de

cualquier fármaco sospechoso. El suspensión temprana se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado SJS o TEN con el uso de piroxicam, no debe reiniciarse el tratamiento con piroxicam en este paciente en ningún momento.

Las reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluida la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, muy raramente se han informado en asociación con la administración de AINEs (ver sección 5.8). La evidencia de estudios observacionales sugiere que piroxicam puede estar asociado con un riesgo más alto de reacciones cutáneas graves que otros AINEs no-oxicam. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de estas reacciones al principio del tratamiento, ya que el inicio de la reacción ocurre, en la mayoría de los casos, durante el primer mes de tratamiento. Se debe interrumpir piroxicam en la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa o cualquier otra señal de hipersensibilidad.

FELDENE FLASH debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, hepática y cardíaca. En casos poco frecuentes, los medicamentos antiinflamatorios no esteroides pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Estos agentes inhiben la síntesis de las prostaglandinas, que desempeñan un papel de apoyo 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 medicamento antiinflamatorio no esteroide puede precipitar una descompensación renal manifiesta, que generalmente es seguida por una recuperación al estado de pretratamiento tras la interrupción del tratamiento antiinflamatorio no esteroide. Los pacientes con mayor riesgo de dicha reacción son aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta, tales pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente mientras reciben tratamiento con AINEs. Debido a los informes de hallazgos oculares adversos con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, se recomienda que los pacientes que desarrollan molestias visuales durante el tratamiento con FELDENE FLASH se sometan a una evaluación oftálmica.

Debe evitarse la administración concomitante de FELDENE FLASH con AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (véase la sección 5.5).

Deterioro de la fertilidad femenina

La administración de FELDENE FLASH puede perjudicar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están siendo investigadas sobre infertilidad, se debe considerar la posibilidad de suspender FELDENE FLASH.

Pacientes con fenilcetonuria:

Debido al contenido de aspartamo de FELDENE FLASH, cada tableta sublingual de 20 mg contiene 0,14 mg de fenilalanina.

5.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos no tuvo efecto en los niveles plasmáticos de piroxicam.

Anticoagulantes: los AINEs, incluido piroxicam, pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina. Por lo tanto, el uso de piroxicam con anticoagulantes concomitantes, como la warfarina, debe evitarse (ver sección 5.3).

Agentes Anti-plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 5.4).

Aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides: FELDENE FLASH, al igual que otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides, disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto debe tenerse en cuenta cuando se determinan los tiempos de sangrado.

Como con otros AINEs, se debe evitar la administración de piroxicam junto con el ácido acetilsalicílico o el uso concomitante con otros AINEs, incluyendo otras formulaciones de piroxicam, debido a que los datos disponibles son inadecuados para demostrar que dichas combinaciones produzcan una mejoría mayor que la alcanzada con

piroxicam solo; por otra parte, la posibilidad de reacciones adversas aumenta (ver sección 5.4). Estudios en humanos han demostrado que el uso concomitante de piroxicam y ácido acetilsalicílico reduce la concentración plasmática de piroxicam hasta en un 80% de los valores normales.

Los estudios en el hombre han demostrado que la administración concomitante de FELDENE FLASH y aspirina resultó en una reducción de los niveles plasmáticos de piroxicam a cerca del 80% de los valores normales.

Glucósidos cardíacos: Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la TFG y aumentar los niveles de glucósidos en plasma.

Ciclosporina, Tacrolimus: posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con ciclosporina o tacrolimus.

Cimetidina: Los resultados de dos estudios independientes indican un ligero pero significativo aumento en la absorción de piroxicam después de la administración de cimetidina, pero sin cambios significativos en las constantes de la tasa de eliminación o en la vida media. Es poco probable que el pequeño aumento en la absorción tenga una importancia clínica.

Corticosteroides: aumentan el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal (ver sección 5.4).

Digoxina, Digoxina: La terapia concurrente con FELDENE FLASH y digoxina, o FELDENE FLASH y digoxina, no afectó los niveles plasmáticos de ninguno de los dos medicamentos.

Diuréticos: Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos pueden causar retención de sodio, potasio y líquidos y pueden interferir con la acción natriurética de los agentes diuréticos. Estas propiedades deben tenerse en cuenta al tratar pacientes con función cardíaca comprometida o hipertensión, ya que pueden ser responsables del agravamiento de esas afecciones.

Fármacos altamente ligados a las proteínas: FELDENE FLASH tiene elevada unión a proteínas y por lo tanto se podría esperar que desplace a otras drogas unidas a proteínas. El médico debe monitorear de cerca a los pacientes para detectar cambios cuando se administra FELDENE FLASH a pacientes con medicamentos con alta unión a proteínas.

Litio: se ha informado que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluido FELDENE FLASH, aumentan los niveles de litio en plasma en estado estable. Se recomienda que estos niveles sean monitoreados al iniciar, ajustar e interrumpir FELDENE FLASH.

FELDENE FLASH, como otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, puede interactuar con los siguientes medicamentos/clases de agentes terapéuticos:

Antihipertensivos: antagonismo del efecto hipotensor.

Metotrexato: disminución de la excreción de metotrexato, lo que puede conducir a una toxicidad aguda.

Antibióticos de quinolona: posible aumento del riesgo de convulsiones.

Mifepristona: los AINEs podrían interferir con la interrupción del embarazo mediada por mifepristona.

5.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

Con base en el mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluido FELDENE FLASH, puede demorar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo cual se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultad para concebir, o que están sometidas a investigación de infertilidad, debe considerarse el retiro de los AINEs, incluido FELDENE FLASH.

Embarazo:

Aunque no se observaron efectos teratogénicos en los ensayos con animales, aún no se ha establecido la seguridad de FELDENE FLASH durante el embarazo o la lactancia. FELDENE FLASH inhibe la síntesis y liberación de prostaglandinas a través de una inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa. Este efecto, como con otros

medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, se ha asociado con una mayor incidencia de distocia y retraso del parto en animales preñados cuando la administración del medicamento continuó en la última etapa del embarazo. En vista de los efectos conocidos de los AINEs sobre el sistema CV fetal (riesgo de cierre del conducto arterial), está contraindicado su uso en el último trimestre del embarazo. El inicio del trabajo de parto puede retrasarse y la duración puede aumentar con una mayor tendencia al sangrado tanto en la madre como en el recién nacido (ver sección 5.3).

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar negativamente la gestación. Los datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas produce un aumento de la pérdida embriofetal durante la pre y post-implantación. No debe administrarse AINEs durante los dos primeros trimestres del embarazo o durante el trabajo de parto, a menos que el beneficio potencial para la paciente sea mayor que el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Un estudio indica que piroxicam aparece en la leche materna entre el 1% y el 3% de las concentraciones plasmáticas maternas. No se produjo acumulación de piroxicam en la leche en comparación con la del plasma durante el tratamiento hasta de un máximo de 52 días. FELDENE FLASH no se recomienda para su uso en madres lactantes, ya que no se ha establecido la seguridad clínica.

5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Después de tomar AINEs, es posible que aparezcan algunos efectos adversos, como mareos, somnolencia, fatiga y trastornos visuales. Si están afectados, los pacientes no deben conducir u operar maquinaria.

5.8 Efectos adversos

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1000	Muy raro <1/10.000	Desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático		Anemia Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia				Anemia aplásica Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmune						Anafilaxia Enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Anorexia Hiperglucemia	Hipoglucemia			Retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos						Depresión Anomalías en el sueño Alucinaciones Insomnio Confusión mental Alteraciones del humor Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Mareos Dolor de cabeza Somnolencia Vértigo				Parestesia
Trastornos oculares			Visión borrosa			Irritaciones oculares Ojos hinchados

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1000	Muy raro <1/10.000	Desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos auditivos y del laberinto		Tinnitus				Discapacidad auditiva
Trastornos cardíacos			Palpitaciones			Insuficiencia cardíaca Eventos trombóticos arteriales
Trastornos vasculares						Vasculitis Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						Broncoespasmo Disnea Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Molestia abdominal Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Incomodidad epigástrica Flatulencia Náusea Vómito Indigestión	Estomatitis			Gastritis Sangrado gastrointestinal (incluido hematemesis y melena) Pancreatitis Perforación Ulceración
Trastornos hepatobiliares						Hepatitis mortal Ictericia
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial Síndrome nefrótico Insuficiencia renal Necrosis papilar renal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción cutáneo			Reacciones adversas cutáneas severas (SCAR): Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (ver sección 5.4)	Alopecia Angioedema Dermatitis exfoliativa Eritema multiforme Púrpura no trombocitopénica (Henoch-Schoenlein) Onicólisis Reacciones fotoalérgicas Urticaria Reacciones bullosas vesiculosas
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas						Disminución de la fertilidad femenina

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1000	Muy raro <1/10.000	Desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Edema (principalmente, del tobillo)				Malestar
Pruebas complementarias		Aumento de los niveles de transaminasa en el suero Aumento de peso				ANA positivo Disminución de peso Disminución de la hemoglobina y el hematocrito no asociada con sangrado gastrointestinal evidente

Gastrointestinal:

Estos son los efectos adversos secundarios que se observan con mayor frecuencia, pero, en la mayoría de los casos, no interfieren con el curso de la terapia. Las evaluaciones objetivas de la apariencia de la mucosa gástrica y la pérdida de sangre intestinal muestran que 20 mg/día de FELDENE FLASH administrado en dosis únicas o divididas es significativamente menos irritante para el tracto gastrointestinal que la aspirina. Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que piroxicam está asociado con un mayor riesgo de reacciones adversas gastrointestinales en comparación con algunos AINEs, pero esto no se ha confirmado en todos los estudios. La administración de dosis que excedan los 20 mg diarios (de más de varios días de duración) conlleva a un mayor riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, pero también pueden ocurrir con dosis más bajas (ver sección 5.2).

Se ha informado **edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca** en asociación con el tratamiento con AINEs. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de la precipitación de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes de edad avanzada o con una función cardíaca comprometida.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (particularmente, en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (ver sección 5.4).

Función hepática:

Se han observado cambios en varios parámetros de la función hepática. Aunque dichas reacciones sean poco frecuentes, si las pruebas de función hepática con resultados anormales persisten o empeoran, si se desarrollan síntomas clínicos relacionados con enfermedad hepática o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ej., eosinofilia, erupción, etc.), se debe interrumpir el tratamiento con FELDENE FLASH.

Otra:

La oftalmoscopia de rutina y el examen con lámpara de hendidura no han revelado evidencia de cambios oculares.

5.9 Sobredosis

En caso de sobredosis con FELDENE FLASH, se indica terapia de apoyo y sintomática. Los estudios indican que la administración de carbón activado puede reducir la reabsorción de piroxicam, reduciendo así la cantidad total de medicamento activo disponible.

Aunque no existen estudios hasta la fecha, la hemodiálisis no es probablemente útil para aumentar la eliminación de piroxicam ya que el fármaco se encuentra altamente unido a proteínas.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades Farmacodinámicas

Piroxicam es un agente antiinflamatorio no esteroide que también posee propiedades analgésicas y antipiréticas.

El edema, eritema, proliferación de tejidos, fiebre y dolor pueden inhibirse en animales de laboratorio mediante la administración de piroxicam. Es eficaz independientemente de la etiología de la inflamación. Aunque su modo de acción no se comprende por completo, estudios independientes *in vitro* e *in vivo* han demostrado que piroxicam interactúa en varios pasos en las respuestas inmunológicas y de inflamación a través de:

Inhibición de la síntesis prostanoide, incluidas las prostaglandinas, a través de una inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa.

Inhibición de la agregación de neutrófilos.

Inhibición de la migración de células polimorfonucleares y monocitos al área de inflamación.

Inhibición de la liberación de enzimas lisosómicas de leucocitos estimulados.

Reducción de la producción de factores reumatoides tanto sistémicos como sinoviales en pacientes con artritis reumatoide seropositiva.

Se ha establecido que piroxicam no actúa por estimulación del eje pituitaria-suprarrenal. Los estudios *in vitro* no han revelado ningún efecto negativo sobre el metabolismo del cartílago.

6.2 Propiedades farmacocinéticas

Piroxicam es bien absorbido tras la administración oral o rectal. Con la comida hay un ligero retraso en la velocidad, pero no en el grado de absorción tras la administración oral. La vida media del plasma es de, aproximadamente, 50 horas en el hombre y las concentraciones estables de plasma se mantienen durante todo el día en una dosis diaria. El tratamiento continuo con 20 mg/día durante periodos de 1 año produce niveles sanguíneos similares a los observados una vez que se logra el estado de equilibrio.

Las concentraciones plasmáticas de la droga son proporcionales para las dosis de 10 mg y 20 mg y en general el pico está dentro de las 3 a 5 horas después de la administración. Una sola dosis de 20 mg generalmente produce picos de niveles plasmáticos de piroxicam de 1,5 a 2 mcg/ml, mientras que las concentraciones máximas en plasma, después de la ingestión diaria repetida de 20 mg de piroxicam, por lo general se estabiliza en 3 a 8 mcg/ml. La mayoría de los pacientes logran niveles plasmáticos de estado de equilibrio dentro de los 7 a 12 días.

El tratamiento con un régimen de dosis de carga de 40 mg al día durante los 2 primeros días, seguidos por 20 mg por día permite alcanzar un alto porcentaje (aproximadamente 76%) de los niveles en estado estable inmediatamente después de la segunda dosis. Los niveles de estado estable, área bajo la curva y vida media de eliminación son similares a las de un régimen de 20 mg de dosis diaria.

Un estudio comparativo de dosis múltiples sobre la farmacocinética y la biodisponibilidad de FELDENE FLASH con la cápsula oral ha demostrado que después de la administración una vez al día durante 14 días, los perfiles de tiempo en la concentración plasmática media para cápsulas y tabletas sublinguales de piroxicam eran casi superponibles. No hubo diferencias significativas entre los valores medios de C_{max} en estado estable, los valores de C_{min} , los valores de $T_{1/2}$ y de T_{max} . Este estudio concluyó que FELDENE FLASH (tableta sublingual) es bioequivalente a la cápsula después de la dosificación de una vez al día. Estudios de dosis únicas han demostrado bioequivalencia, cuando la tableta es tomada con o sin agua.

El piroxicam se metaboliza ampliamente y menos del 5% de la dosis diaria se excreta inalterada en la orina y las heces. El metabolismo de piroxicam es mediado predominantemente por la vía del citocromo P450 CYP 2C9 en el hígado. Una vía metabólica importante es la hidroxilación del anillo piridilo de la cadena lateral de piroxicam, seguido por conjugación con ácido glucurónico y eliminación urinaria.

Los pacientes que se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos de CYP2C9 basado en

antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9 debe administrarse piroxicam con precaución ya que pueden tener niveles plasmáticos anormalmente altos debido a la depuración metabólica reducida (ver sección 5.4).

Farmacogenética

La actividad de CYP2C9 se reduce en individuos con polimorfismos genéticos, tales como los polimorfismos CYP2C9*2 y CYP2C9*3. Los datos limitados de dos informes publicados mostraron que, los sujetos con genotipos heterocigotos CYP2C9*1/*2 (n = 9), heterocigotos CYP2C9*1/*3 (n = 9) y homocigotos CYP2C9*3/*3 (n = 1) mostraron 1,7, 1,7 y 5,3 veces mayores niveles sistemáticos de piroxicam, respectivamente, que los sujetos con CYP2C9*1/*1 (n = 17, genotipo metabolizador normal) después de la administración de una dosis oral única. Los valores medios de la vida media de eliminación de piroxicam para los sujetos con genotipos CYP2C9*1/*3 (n = 9) y CYP2C9*3/*3 (n = 1) fue de 1,7 y 8,8 veces mayor que para los sujetos con CYP2C9*1/*1 (n = 17). Se calcula que la frecuencia de los genotipos homocigotos *3/*3 varía entre el 0% y el 5,7% en varios grupos étnicos.

6.3 Datos preclínicos de seguridad.

No se estableció ninguno.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de excipientes

Gelatina, Manitol, Aspartame, Ácido cítrico anhidro.

7.2 Incompatibilidades

No aplicable.

7.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

7.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

7.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_UK_10Abr2018_v1