



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: PIROXICAM
Fecha de CDS que reemplaza: 01 de Noviembre de 2019
Fecha Efectiva: 02 de Septiembre de 2021
Versión CDS: 16.0+17.0

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO.

FELDENE INTRAMUSCULAR.
FELDENE FLASH.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada tableta contiene piroxicam 20 mg.
Cada mL de solución inyectable contiene piroxicam 20 mg.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Tabletas de disolución rápida.
Solución para uso intramuscular.

4. DETALLES CLÍNICOS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

Antiinflamatorio.

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 (véase 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 AINEs. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar gota aguda en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (véase 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 tratamiento a largo plazo de la gota.

Trastornos musculoesqueléticos agudos.

Debido a su perfil de seguridad GI (véase 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 AINEs. 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 periodo de tratamiento, la dosis se debe reducir a 20 mg al día.

Dolor postoperatorio y postraumático.

La dosis 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 administrada 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.

Debido a su perfil de seguridad GI, piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para fiebre y dolor leve a moderado cuando esté indicado un AINE; la dosis, cuando se requiera para adultos, es de 20 mg por vía oral y una vez al día durante máximo cinco a siete días.

Uso en niños mayores de 12 años.

Artritis reumatoide juvenil (ARJ).

Para niños mayores de 12 años con un peso corporal superior a 46 kg, 20 mg al día.

Administración.

Oral (forma farmacéutica de disolución rápida)

El piroxicam en FDDF (Forma de dosificación de disolución rápida) se puede tragar con agua, o ponerlo sobre la lengua para que se disperse y luego tragarla con saliva o agua como una suspensión. El piroxicam en FDDF 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 (forma farmacéutica de disolución rápida). La posología del piroxicam intramuscular es idéntica a la posología del piroxicam oral.

La inyección intramuscular de piroxicam se debe hacer 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 posología diaria total de piroxicam administrado en forma farmacéutica de disolución rápida, e inyección intramuscular no deben exceder la dosificación máxima diaria recomendada que se indicó anteriormente.

4.3 Contraindicaciones.

Piroxicam está contraindicado en:

- Pacientes con historia de úlcera gastrointestinal, sangrado o perforación.
- Pacientes con úlceras pépticas activas, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Existe el potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros AINEs. No se debe dar piroxicam a los pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros AINEs inducen los síntomas del asma, pólipos nasales, angioedema, edema angioneurótico, broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, o reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico u otros AINEs; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de la cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG).
- Manejo del dolor perioperatorio de cirugía de revascularización coronaria.
- Pacientes con insuficiencias renal o hepática graves.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Tercer trimestre de embarazo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso.

Su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años; por tanto, no se recomienda su uso en este grupo etario.

Evitar el uso durante la lactancia.

El uso concomitante de Piroxicam con AINEs sistémicos (sin ácido acetilsalicílico), incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), deben ser evitados. El uso concomitante de AINEs sistémicos con otros AINEs sistémicos puede incrementar 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 accidente cerebrovascular (ACV), que pueden ser mortales. Este riesgo puede aumentar con el tiempo de administración. El incremento 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, antecedentes de enfermedad cardiovascular, presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y con tratamientos prolongados con AINEs corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido al incremento de su tasa basal. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con piroxicam, se deberá administrar 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 y/o síntomas de toxicidad CV grave y las medidas que hay que tomar si se llegan a presentar (véase sección 4.3 Contraindicaciones).

Hipertensión.

Al igual que con todos los AINEs, el piroxicam puede conllevar al desarrollo de hipertensión de novo o al empeoramiento de estados hipertensivos previos; Cualquiera de los dos casos, pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos CV. Todos los AINEs, incluido el piroxicam, deben ser administrados con precaución en pacientes con hipertensión arterial. Se debe realizar una monitorización estricta de las cifras tensionales durante el inicio del tratamiento con piroxicam y a lo largo del tratamiento.

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 ha informado retención de líquidos y edema. Por ésta razón, se deberá administrar el piroxicam con precaución en pacientes que tienen compromiso de la función cardiaca y otros padecimientos que son predisponentes o se empeoran por la retención de líquidos. Los pacientes que tienen una insuficiencia cardiaca congestiva o hipertensión preexistentes se deben someter a una estrecha vigilancia.

Efectos gastrointestinales (GI).

Los AINEs, incluido el piroxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves incluidos inflamación, hemorragia, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o 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, respecto a otros AINEs. Los pacientes con factores de riesgo significativos de padecer eventos gastrointestinales graves únicamente serán tratados con piroxicam tras una valoración del riesgo beneficio y se debe considerar la necesidad de terapia combinada con gastroprotectores. Cuando sobrevienen hemorragias o ulceraciones 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, medicamentos antiplaquetarios (como ácido acetilsalicílico), 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 administrado con precaución en estos pacientes (véase secciones 4.2 **Posología y método de administración** y 4.3 **Contraindicaciones**). El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

Efectos renales.

En unos casos raros, 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

gasto renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En éstos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal, la cual típicamente va seguida de una recuperación al estado previo al tratamiento una vez se suspende el tratamiento con AINEs. Los pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir tal reacción son los que sufren de insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Éstos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados mientras reciben terapia 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 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 sección 4.3 **Contraindicaciones** y sección 5.2 **Propiedades farmacocinéticas**).

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con enfermedad renal avanzada. No se recomienda el uso concomitante de IECAs, diuréticos tiazídicos o diuréticos de ASA, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad y lesión renal.

Efectos hepáticos.

Se han reportado reacciones hepáticas severas y potencialmente fatales. Piroxicam puede causar elevación de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática. 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, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), se recomienda estrecha vigilancia médica e interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Reacciones cutáneas.

Se han reportado muy raramente reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluidas reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, 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, y ocurre que el inicio de los eventos se presenta en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El piroxicam debe ser discontinuado ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Se han notificado casos de erupción medicamentosa fija (FDE) con piroxicam. No se debe reintroducir piroxicam en pacientes con antecedentes de FDE relacionado con piroxicam. Puede producirse una posible reactividad cruzada con otros oxicams (ver sección 4.8 **Efectos Indeseables**).

Efectos oftalmológicos.

Debido a los hallazgos de eventos adversos oftalmológicos con los AINEs, se recomienda que los pacientes que se quejan de 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 (véase sección 5.2, **Propiedades farmacocinéticas, Farmacogenética**).

Uso con anticoagulantes orales.

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

Generales.

Pacientes con fenilcetonuria: Debido a su contenido de aspartame, el piroxicam FDDF contiene fenilalanina 0,070 mg y 0,140 mg por dosis de 10 mg y de 20 mg respectivamente.

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con asma y rinitis (con o sin pólipos nasales) con antecedentes de broncoespasmo asociado al uso de ácido acetilsalicílico u otros AINEs, dado el riesgo de broncoespasmo severo y potencialmente fatal.

El siguiente enunciado se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

Piroxicam solución para administración intramuscular contiene alcohol bencílico. Se ha asociado este alcohol, un conservante, con eventos adversos graves, como el “síndrome del jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este medicamento por lo general liberan cantidades de alcohol bencílico básicamente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome del jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que se puede producir la toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico obedece a la cantidad administrada y capacidad de los riñones y el hígado de detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a presentar toxicidad.

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

Feldene Inyectable: Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros

Otras advertencias:

Este medicamento debe utilizarse por prescripción facultativa. Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis terapéutica y por el menor tiempo requerido.

La administración concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El ácido acetilsalicílico (ASA) se debe evitar su administración en niños con enfermedades virales agudas.

4.5 Interacción con otros productos medicinales 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 una mayor mejora que la que se alcanza con el medicamento solo, y además 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 las dosis bajas de ácido acetilsalicílico, por lo que pueden interferir con el tratamiento profiláctico del ácido acetilsalicílico 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 sangrado.

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 (ECA) antagonistas de la angiotensina II (AIIA) y betabloqueadores: Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos incluyendo inhibidores de la ECA, AIIA y beta bloqueadores. En pacientes que tienen deterioro de la función renal (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos con compromiso de la función renal), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un AIIA y/o diuréticos, con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede empeorar el deterioro de la función renal, incluida la posibilidad de insuficiencia renal aguda, la cual suele ser reversible.

La aparición de éstas interacciones debe ser considerada en pacientes que toman piroxicam con, un inhibidor de la ECA o un AIIA y / o diuréticos. Por tanto, la administración concomitante de estos fármacos se debe hacer con precaución, sobre todo en pacientes ancianos. Los pacientes se deben hidratar adecuadamente y se debe valorar la necesidad de vigilar la función renal en el tratamiento al comienzo, durante 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_{0-120h}) y la $C_{máx}$ del piroxicam en aproximadamente 13% a 15%. Las constantes de la tasa de eliminación y la vida media no muestran diferencias significativas. El pequeño pero significativo incremento en la absorción es improbable que tenga importancia clínica.

Colestiramina: Se ha demostrado que la colestiramina intensifica la depuración oral y disminuye 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 que 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 dan AINEs al tiempo con tacrolimus.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Con base en el mecanismo de acción, la utilización de AINEs, incluido piroxicam, puede retrasar o evitar la rotura de los folículos ováricos, lo que a su vez se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres con dificultad para concebir o que se encuentran bajo exámenes por infertilidad, deberá considerarse el retiro de los AINEs, incluido piroxicam.

Embarazo.

Aunque no se observaron efectos teratogénicos en las pruebas en animales, no se recomienda la administración del piroxicam durante el embarazo. El piroxicam inhibe la síntesis y liberación de las prostaglandinas y a través de una inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa. Éste 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 ductus arterioso en los bebés. Por lo tanto, piroxicam debe ser evitado durante el tercer trimestre del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandina puede afectar adversamente el embarazo. Los datos de los estudios epidemiológicos sugieren aumento del riesgo de aborto espontáneo después de la utilización de inhibidores de la síntesis de prostaglandina al inicio del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de síntesis de prostaglandina ha demostrado producir aumento de la pérdida pre y postimplantación.

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 tras su discontinuación. Las mujeres embarazadas

tratadas con piroxicam deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.

La siguiente declaración se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación: El alcohol bencílico puede atravesar la placenta. Véase 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 de 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.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas a medicamentos (RAM) dentro de cada Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) estándar por orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica.

Tabla 1. Reacciones Adversas a medicamentos

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones Adversas a medicamentos
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia aplásica *, anemia hemolítica *, anemia *, eosinofilia *, leucopenia *, trombocitopenia *
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia *, enfermedad del suero *
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperglucemia *, hipoglucemia *, anorexia, retención de líquidos *
Trastornos psiquiátricos	Depresión *, alucinaciones *, confusión mental *, alteraciones del estado de ánimo *, insomnio *, nerviosismo *, anomalías del sueño *
Trastornos del sistema nervioso	Meningitis aséptica *, parestesia *, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, vértigo
Trastornos visuales	Visión borrosa, irritación ocular *, ojos hinchados *
Trastornos del oído y el laberinto	Discapacidad auditiva *, tinnitus
Trastornos Cardiacos	Palpitaciones

Trastornos vasculares	Vasculitis *, hipertensión *
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo *, disnea *, epistaxis *
Trastornos gastrointestinales ^a	Perforación *, ulceración *, pancreatitis *, sangrado gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena) *, gastritis *, malestar epigástrico, náuseas, estreñimiento, malestar abdominal, flatulencia, dolor abdominal, diarrea, vómitos, indigestión, estomatitis
Trastornos Hepatobiliares	Hepatitis mortal *, ictericia *
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo ^b	Angioedema *, síndrome de Stevens-Johnson *, necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) *, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) *, reacciones vesículobullosas *, dermatitis exfoliativa *, eritema multiforme *, reacciones fotoalérgicas *, erupción medicamentosa fija * púrpura no trombocitopénica (Henoch-Schoenlein) *, onicólisis *, alopecia *, erupción cutánea, urticaria *, prurito
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal *, síndrome nefrótico *, glomerulonefritis *, nefritis intersticial *
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Fertilidad femenina disminuida*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones adversas locales (sensación de ardor) o daño tisular (formación de abscesos estériles, necrosis del tejido graso) en el lugar de la inyección *, malestar *, edema (principalmente en el tobillo), dolor transitorio en la inyección *
Investigaciones	Elevaciones reversibles de BUN, elevaciones reversibles de creatinina, disminución de la hemoglobina y del hematocrito no asociada con sangrado gastrointestinal evidente *, aumento del nivel de transaminasas séricas, ANA positivo *, aumento de peso, disminución de peso *

* Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada después de la comercialización.

^a ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos gastrointestinales (GI)

^b Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Reacciones cutáneas.

Abreviaturas: BUN = nitrógeno ureico en sangre; ANA = anticuerpo antinuclear.

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 fármaco se une en alto grado a las proteínas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades farmacodinámicas.

El piroxicam es un agente antiinflamatorio no esteroide, que también posee propiedades analgésicas y antipiréticas. La administración de piroxicam en animales de laboratorio inhibe la formación de edema y eritema, la proliferación tisular, la fiebre y el dolor. Es efectivo independientemente de 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 prostanoides, 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 células 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 reumatoideo en pacientes con artritis reumatoide 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 efectivo como analgésico en el dolor de diversas etiologías (dolor postraumático, dolor de la episiotomía y dolor postoperatorio). El comienzo de la analgesia es rápido.

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 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. 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 estables a lo largo de todo el día con la dosificación una vez al día. El tratamiento continuo con 20 mg/día durante periodos 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 la dosis de 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 fármaco, 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 vida media de eliminación son similares a las que siguen a un régimen de dosificación 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 FDDF 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 FDDF prácticamente se pudieron sobreponer. No hubo diferencias significativas entre los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$, C_{min} , $T_{1/2}$, o T_{max} en el estado de equilibrio. Este estudio concluyó que el piroxicam FDDF (forma farmacéutica de disolución rápida) es bioequivalente a la cápsula después de la posología 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 está mediado principalmente por la vía del 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 vida media plasmática es de aproximadamente 50 horas en el ser humano.

A los pacientes de los que se sabe o se sospecha que son pobres metabolizadores de CYP2C9 con base en antecedentes/experiencia con otros sustratos del CYP2C9 se les debe administrar el piroxicam con precaución porque pueden tener niveles plasmáticos anormalmente altos debido a la reducción de su depuración metabólica. (véase 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 eliminación media de vida 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 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 observa característicamente asociada con la toxicología de los agentes antiinflamatorios no esteroides 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 infrecuentemente sensible.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS.

6.1 Incompatibilidades.

La solución para administración intramuscular no se debe mezclar con otros medicamentos.