



**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**

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

Debido a su perfil de seguridad (vea las secciones 5.2, 5.3 y 5.4), piroxicam no es una opción de primera línea en la indicación de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

La decisión de prescribir piroxicam debe basarse en una evaluación del riesgo global en cada paciente individual (ver secciones 5.3 y 5.4).

### **5.2 Posología y forma de administración**

La prescripción de piroxicam debe iniciarse 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 se pueden minimizar utilizando la dosis mínima efectiva durante el tiempo más corto 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.

Debido a que piroxicam se ha asociado a un incremento del riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales, se debe considerar cuidadosamente la necesidad de su posible combinación con agentes gastro-protectores (por ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones),

especialmente en pacientes de edad avanzada.

La dosis y las indicaciones para la administración en niños aun no han sido establecidas.

En los pacientes de edad avanzada, la dosis debe ser cuidadosamente establecida por el médico, quien evaluará una posible reducción de las dosis anteriores.

### 5.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente(s), listado en la sección 7.1.
- Antecedente de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal.
- Pacientes con antecedentes de trastornos gastrointestinales que le predispongan 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.
- Pacientes con gastritis, dispepsia, trastornos renal o hepático severos, insuficiencia cardíaca moderada o grave, hipertensión grave, cambios significativos en los parámetros sanguíneos, diátesis hemorrágica.
- Uso concomitante con otros AINEs, incluyendo los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2 y ácido acetilsalicílico a dosis analgésicas.
- Uso concomitante con anticoagulantes (ver secciones 5.4 y 5.5).
- Antecedente de reacción alérgica grave anterior a un fármaco de cualquier tipo, en especial reacciones cutáneas como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o epidermólisis necrótica.
- Reacciones cutáneas previas (independientemente de la gravedad) a piroxicam, otros AINEs u otros fármacos.
- En sospecha de embarazo o embarazo comprobado, durante la lactancia y en niños (ver sección 5.6).
- Debido a su contenido de **Aspartame**, este producto está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.

Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiinflamatorios no esteroides. El piroxicam no debe administrarse a los pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiinflamatorios no esteroides inducen síntomas de asma, rinitis, pólipos nasales, angioedema o urticaria.

### 5.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los efectos adversos pueden minimizarse utilizando la dosis mínima efectiva durante el periodo de tiempo más corto posible para controlar los síntomas.

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 gastrointestinal, 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 aviso, en los pacientes tratados con AINEs.

La exposición tanto de larga y corta duración a AINEs, presenta un incremento del riesgo de padecer eventos gastrointestinales 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 gastrointestinales graves únicamente serán tratados con piroxicam tras una minuciosa valoración (ver sección 5.3 y más abajo).

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

### *Complicaciones Gastrointestinales Graves*

#### *Identificación de individuos de riesgo*

El riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves 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 anticoagulantes como la warfarina o agentes antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico a dosis bajas, están expuestos a un riesgo incrementado de padecer complicaciones gastrointestinales graves (ver más abajo y sección 5.5).

Al igual que con otros AINEs, el uso de piroxicam en combinación con agentes gastro-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 gastrointestinal y/o sangrado durante el tratamiento con piroxicam. Se debe informar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma abdominal nuevo o inusual durante el tratamiento. Si se sospecha cualquier complicación gastrointestinal durante el tratamiento, piroxicam deberá suspenderse inmediatamente y considerar una evaluación adicional clínica y un tratamiento alternativo.

#### *Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares*

Seguimiento y asesoramiento adecuados son necesarios en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva, ya que se han reportado retención de líquidos y edema en asociación al tratamiento con AINEs.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de 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 tromboticos arteriales (por ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para excluir dicho riesgo para piroxicam.

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 valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (por ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

El piroxicam disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de coagulación. Sin

embargo, el piroxicam también puede interferir en el efecto antiplaquetario de aspirina en bajas dosis (ver sección 5.5). Estos efectos se deben tener en cuenta en los análisis de sangre llevados a cabo y cuando el paciente está en tratamiento concomitante en curso con otros medicamentos que inhiben la agregación plaquetaria.

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados periódicamente, ya que en estos pacientes la inhibición de la síntesis de prostaglandinas causada por el piroxicam puede implicar una severa disminución de la perfusión renal, cuyo resultado puede ser una insuficiencia renal aguda. En este sentido, los pacientes de edad avanzada y los sujetos sometidos a un tratamiento con diuréticos deben ser considerados en riesgo.

Se debe también usar con precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática. En todos estos casos, los parámetros clínicos y de laboratorio deben ser controlados periódicamente, especialmente durante un tratamiento a largo plazo.

Como piroxicam interactúa con el metabolismo del ácido araquidónico, los episodios de espasmos bronquiales, shock y otros eventos alérgicos pueden ocurrir en pacientes asmáticos y en los sujetos con predisposición a estas enfermedades. Dado que se han reportado cambios oculares durante el tratamiento con AINEs, exámenes oftalmológicos periódicos son recomendables durante el tratamiento a largo plazo.

Además, la glucosa en suero de los pacientes diabéticos y el tiempo de protrombina de pacientes que están en tratamiento concomitante con anticoagulantes derivados de dicumarol deben vigilarse con frecuencia.

#### Efectos hepáticos

El piroxicam puede producir hepatitis fatal e ictericia. Aunque dichas reacciones sean poco frecuentes, si las pruebas de función hepática con resultados anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos y síntomas clínicos relacionados con enfermedad hepática o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ej., eosinofilia, erupción, etc.), se debe interrumpir el tratamiento con piroxicam.

#### 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 FELDENE FLASH.

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 ocurren síntomas y signos de SJS y TEN (p.e. erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), el tratamiento con FELDENE FLASH 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 retiro temprano se asocia con un mejor pronóstico.

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

#### Metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2C9

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

### Uso con anticoagulantes orales

El uso concomitante de AINEs, incluido piroxicam, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de padecer sangrado GI y no GI, por lo que debería evitarse. Entre los anticoagulantes orales, se incluyen warfarina/anticoagulantes de tipo cumarina y anticoagulantes orales novedosos (por ej., apixaban, dabigatran, rivaroxaban).

Se debe monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que toman warfarina/anticoagulantes de tipo cumarina (ver secciones 5.3 y 5.5).

El uso de piroxicam, así como de cualquier inhibidor de las prostaglandinas y de la síntesis de ciclo-oxigenasa, no se recomienda para las mujeres que están planeando quedar embarazadas.

La administración de piroxicam debe interrumpirse en las mujeres con problemas de fertilidad o que se someten a pruebas de fertilidad.

## **5.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Ácido acetilsalicílico y otros AINEs: 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 el alcanzado 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.

Piroxicam interactúa con el ácido acetilsalicílico, con otros antiinflamatorios no esteroideos y con fármacos que inhiben la agregación plaquetaria (ver secciones 5.3 y 5.4).

Los estudios *in vitro* han indicado que el piroxicam interfiere con el efecto antiplaquetario de la aspirina de dosis baja y, por lo tanto, puede interferir en el tratamiento profiláctico de la enfermedad cardiovascular con aspirina.

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

Anticoagulantes: los AINEs, incluido piroxicam, pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina. Por lo tanto, el uso de piroxicam con anticoagulantes, como la warfarina, debe evitarse (ver sección 5.3 y 5.4).

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

Diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonista de los receptores de angiotensina II (AII) y betabloqueadores: Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos, como inhibidores de la ECA, AII y beta-bloqueadores.

En algunos pacientes con insuficiencia renal (por ej., pacientes deshidratados o ancianos con la función renal comprometida), la co-administración de un inhibidor de la ECA o un AII y/o diurético con un inhibidor de la ciclo-oxigenasa puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo la posibilidad de insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible.

La ocurrencia de estas interacciones debe ser considerada en pacientes que toman piroxicam con un inhibidor de la ECA o un AII y/o diurético. Por lo tanto, la administración concomitante de estos fármacos debe hacerse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y la necesidad de vigilar la función renal debe ser considerada después de iniciar el tratamiento concomitante.

La administración concomitante con medicamentos que contengan potasio o diuréticos ahorradores de potasio puede estar asociada con un aumento de los niveles de potasio sérico (hiperpotasemia).

*Litio:* La administración concomitante de litio y AINEs induce un incremento de los niveles plasmáticos de litio.

El piroxicam 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 cambiar los requerimientos de dosis cuando se administra piroxicam a pacientes con medicamentos con alta unión a proteínas.

Tras la administración de cimetidina, la absorción de piroxicam ha demostrado ser ligeramente aumentada. Este pequeño aumento en la absorción es sin embargo poco probable que sea clínicamente significativa.

*Metotrexato:* cuando se administra metotrexato en forma concurrente con AINEs, incluido piroxicam, éstos pueden disminuir la eliminación de metotrexato, dando como resultado un aumento en los niveles plasmáticos de metotrexato. Se recomienda precaución, especialmente en pacientes que reciben altas dosis de metotrexato.

La asociación con el alcohol debe ser evitada.

El piroxicam puede disminuir la eficacia de los dispositivos intrauterinos.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y quinolonas no deben administrarse de forma concomitante.

## **5.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

El uso de piroxicam está contraindicado en caso de embarazo o sospecha, y en mujeres que dan de lactar.

### Fertilidad

Con base en el mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluido piroxicam, 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 AINEs, incluido piroxicam.

### Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha dado como resultado un aumento de pérdidas durante la pre y post-implantación y mortalidad embrio-fetal.

Además, el aumento de la incidencia de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, ha sido reportado en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

Durante el tercer trimestre de gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis;

A la madre y el neonato, al término del embarazo, a:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado y un efecto de tipo anti-agregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas;
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

### **5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Piroxicam puede modificar la capacidad para conducir vehículos y en las actividades que requieran reflejos rápidos.

### **5.8 Efectos adversos**

Gastrointestinal: Los efectos adversos observados más frecuentemente son de tipo gastrointestinal. Puede ocurrir úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, en ocasiones mortales, en particular en ancianos (ver sección 5.4). Se han reportado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y de enfermedad de Crohn tras la administración de piroxicam (ver sección 5.4).

Gastritis ha sido observada con menos frecuencia.

Edema, hipertensión, infertilidad femenina reversible e insuficiencia cardíaca se han reportado en asociación con el tratamiento con AINEs.

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 ej., infarto de miocardio o ictus) (ver sección 5.4).

Otros efectos secundarios informados: anorexia, reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, malestar, tinnitus, sordera, astenia, cambios en los parámetros hematológicos, disminución de la hemoglobina y hematocrito, anemia.

Al igual que con otros fármacos con actividad similar, se han observado en algunos pacientes elevaciones del nitrógeno ureico en sangre; sin embargo, estos aumentos no son progresivos durante el curso del tratamiento con piroxicam, la meseta que se alcanzó regresa a los niveles de referencia, si se interrumpe el tratamiento.

Se han reportado raros casos de edema alérgico en el rostro y manos, aumento de la fotosensibilidad cutánea, alteraciones de la vista, anemia aplásica, anemia hemolítica, pancitopenia, trombocitopenia, púrpura de Henoch-Schoenlein, eosinofilia, elevación de los

valores de la función hepática, ictericia, con casos raros de hepatitis fatal. Han sido reportados casos raros de pancreatitis. Se han reportado algunos casos de hematuria, disuria, insuficiencia renal aguda, retención de líquidos que puede aparecer como edema, principalmente en las zonas más bajas de la cintura pélvica, o como trastornos cardiocirculatorios (hipertensión, insuficiencia cardíaca).

Se han informado casos de síndrome nefrótico, glomerulonefritis, nefritis intersticial e insuficiencia renal.

Se han informado casos aislados de: epistaxis, sequedad de boca, eritema multiforme, equimosis, escaldaduras de piel, sudoración, hipoglucemia, hiperglucemia, cambios en el peso corporal, eretismo, insomnio, depresión, disfunción de la vejiga, shock y sus precursores, alopecia, trastornos del crecimiento de uñas, reacciones ampollas. Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs): se ha reportado síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (ver sección 5.4).

### **Reporte de sospecha de reacciones adversas**

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales sanitarios informar sobre cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de reporte local.

## **5.9 Sobredosis**

Síntomas: Los síntomas más indicativos de sobredosis son dolor de cabeza, vómitos, somnolencia, mareo y síncope.

En el caso de sobredosis, se indica terapia de apoyo y sintomáticos.

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**

Grupo Farmacoterapéutico: Antiinflamatorio no esteroideo y agente antirreumático, código ATC: M01AC01

Piroxicam pertenece a las carboxamidas benzotiazina-N-heterocíclicas y es el primer compuesto de un grupo nuevo de AINEs, los oxicams.

El piroxicam tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, es decir, actividades farmacológicas similares a las de otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Los estudios en animales muestran que piroxicam afecta la migración celular a los sitios de inflamación. Como otros AINEs, piroxicam interfiere con la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. A diferencia de la indometacina, piroxicam es un inhibidor reversible de la síntesis de prostaglandina. En un estudio realizado en 9 pacientes con artritis reumatoide activa, piroxicam - administrado a una dosis de 20 mg al día durante 15 días - se encontró que reduce significativamente las funciones de las células polimorfonucleares (PMN), producción de anión superóxido en la sangre periférica y el líquido sinovial, así como la concentración de PMN y PMN elastasa en el líquido sinovial. La modulación de la respuesta de células PMN puede contribuir a la acción antiinflamatoria por piroxicam.



## 6.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y Distribución

Piroxicam es bien absorbido tras la administración oral. Con la comida hay un ligero retraso en la velocidad pero no en el grado de absorción tras la administración oral. En una dosis diaria las concentraciones plasmáticas estables se mantienen durante todo el día. El tratamiento continuo con 20 mg/día durante períodos 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 esta 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 del fármaco 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 estacionario dentro de los 7 a 12 días.

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

Un estudio comparativo de dosis múltiples sobre la farmacocinética y la biodisponibilidad de piroxicam tabletas sublinguales con respecto a 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 estacionario, los valores de  $C_{min}$ , los valores de  $T_{1/2}$  y de  $T_{max}$ . Este estudio concluyó que piroxicam tabletas sublinguales (forma de dosificación de disolución rápida) es bioequivalente a la cápsula después de la dosificación de una vez al día. Además, estudios de dosis únicas han demostrado bioequivalencia, cuando la tableta es tomada con o sin agua.

### Metabolismo y Eliminación

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. La vida media plasmática es de aproximadamente 50 horas en el hombre.

Los pacientes que se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos de CYP2C9 basado en antecedentes/experiencia previo 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, después de tomar una dosis oral única de piroxicam, las personas con genotipos heterocigotos CYP2C9\*1/\*2 (n = 9), heterocigotos CYP2C9\*1/\*3 (n = 9) y homocigotos

CYP2C9\*3/\*3 (n = 1) tenían niveles sistémicos de piroxicam 1.7, 1.7 y 5 veces mayor, respectivamente, que las personas con genotipo CYP2C9\*1/\*1 (n = 17, genotipo metabolizador normal). La vida media de eliminación de piroxicam para las personas con genotipos CYP2C9\*1/\*3 (n = 9) y CYP2C9\*3/\*3 (n = 1) fue de 1.7 y 8.8 veces mayor que para las personas con genotipo CYP2C9\*1/\*1 (n = 17). La frecuencia de los genotipos homocigotos \*3/\*3 se estima que varían entre el 0% y el 5.7% en los diferentes grupos étnicos (ver sección 5.4).

## **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**

Las tabletas sublinguales deben ponerse debajo de la lengua.

Teléfono: +511-615-2100