

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FELDENE 10 mg cápsulas duras
FELDENE 20 mg cápsulas duras
FELDENE FLAS 20 mg liofilizado oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

FELDENE 10 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 10 mg de piroxicam

Excipientes con efecto conocido:

243,23 mg de lactosa monohidratada .

FELDENE 20 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 20 mg de piroxicam

Excipientes con efecto conocido:

233,23 mg de lactosa monohidratada .

FELDENE FLAS 20 mg liofilizado oral

Cada liofilizado oral contiene 20 mg de piroxicam

Excipientes con efecto conocido:

0,25 mg de aspartamo (E-951) y 14,36 mg de manitol (E-421).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

FELDENE 10 mg cápsulas duras

Cápsulas duras con cuerpo de color azul y tapa de color granate, con "Pfizer" impreso en azul y "Feldene 10 mg" impreso en negro.

FELDENE 20 mg cápsulas duras

Cápsulas duras de color granate, con "Pfizer" y "Feldene 20 mg" impresos en blanco.

FELDENE FLAS 20 mg liofilizado oral

Liofilizado oral en forma de comprimidos (o *liotabs*) de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Piroxicam está indicado para el alivio sintomático de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Debido a su perfil de seguridad (vea las secciones 4.2, 4.3 y 4.4), piroxicam no es una opción de primera línea en la indicación de un antiinflamatorio no esteroideo.

La decisión de prescribir piroxicam debe basarse en una evaluación del riesgo global en cada paciente individual (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con piroxicam debe iniciarse por un médico con experiencia en la evaluación diagnóstica de las enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas.

La dosis máxima recomendada es de 20mg/día.

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 (GI), se debe considerar cuidadosamente la necesidad de su posible combinación con agentes gastroprotectores; (por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), especialmente en pacientes de edad avanzada.

Adultos:

La dosis inicial recomendada es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes se mantienen con 20 mg al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis de mantenimiento de 10 mg al día.

Población pediátrica:

El uso de piroxicam no ha sido estudiado en niños, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada:

La farmacocinética de piroxicam no se altera en pacientes de edad avanzada, por lo que no se considerara necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración. Sin embargo, al igual que con otros AINEs, deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos secundarios, y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. Por lo tanto, en estos pacientes, se recomienda emplear la dosis efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta.

Insuficiencia renal:

Conviene adoptar precauciones cuando se utilizan los AINEs en pacientes con insuficiencia renal. Así, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada deberá reducirse la dosis inicial. No deberá utilizarse piroxicam en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.3. y 4.4.).

Insuficiencia hepática:

Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético de piroxicam en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada, se aconseja adoptar precauciones con el uso de los AINEs en este tipo de pacientes. No deberá utilizarse piroxicam en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3.).

Forma de administración

Piroxicam se administra por vía oral en las formas farmacéuticas de cápsulas duras y liofilizado oral.

- Las cápsulas duras se deben tragar con un vaso de agua.
- La forma de liofilizado oral puede ingerirse con o sin agua. En este último caso, el liofilizado oral se depositará sobre la lengua, donde se disolverá casi instantáneamente en la boca al contacto con agua o saliva (ver sección 6.6.).

Administración Combinada

Además de las formas farmacéuticas orales (cápsulas duras y liofilizado oral), también está disponible la solución inyectable intramuscular.

La administración combinada de las distintas formas farmacéuticas de piroxicam, no debe superar la dosis máxima diaria indicada anteriormente.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Cualquier antecedente de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal
- Pacientes con antecedentes de alteraciones gastrointestinales que le predispongan a padecer trastornos hemorrágicos como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cánceres gastrointestinales y diverticulitis
- Pacientes con úlcera péptica activa, trastorno inflamatorio gastrointestinal o hemorragia gastrointestinal
- Uso concomitante con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2 y ácido acetil salicílico a dosis analgésicas (ver secciones 4.4 y 4.5)
- Uso concomitante con anticoagulantes (ver secciones 4.4 y 4.5)
- Antecedentes de alergia grave a cualquier fármaco, en especial reacciones cutáneas como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica
- Antecedentes de reacciones cutáneas (independientemente de la gravedad) con piroxicam, AINEs u otros fármacos
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Pacientes con disfunción hepática grave
- Pacientes con disfunción renal grave
- Pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación
- Embarazo (en el tercer trimestre, ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los efectos adversos se pueden minimizar si se utilizan las dosis mínimas efectivas durante el periodo de tiempo más corto posible para el control de la sintomatología.

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

La administración concomitante de piroxicam con otros AINEs sistémicos distintos al ácido acetilsalicílico, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) está contraindicada, ver sección 4.3. El uso concomitante de un AINE sistémico y de otro AINE sistémico puede aumentar la frecuencia de úlcera gastrointestinal y hemorragia.

Efectos Gastrointestinales (GI), riesgo de úlcera gastrointestinal, sangrado y perforación.

Los AINEs, como 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. La administración de dosis superiores a 20 mg al día conlleva un aumento del riesgo de presentar efectos adversos gastrointestinales. Estos acontecimientos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de aviso en los pacientes tratados con AINEs.

La exposición 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 4.3 y más abajo)

Se considerará la necesidad de terapia combinada con gastro-protectores (por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

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.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular y aquellos con antecedentes o con enfermedades gastrointestinales activas, presentan también un mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales (ver sección 4.3).

Pacientes en tratamiento oral concomitante con corticoides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pacientes que ingieren alcohol o 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 4.5). Al igual que con otros AINEs, para estos pacientes se debe considerar la combinación con agentes gastroprotectores (por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

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

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular pueden

tener mayor riesgo en términos de incidencia absoluta debido a que su estado basal es más elevado. No existen datos suficientes para poder confirmar o excluir dicho riesgo en el caso de piroxicam.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Feldene si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Efectos hepáticos

Piroxicam puede causar hepatitis con desenlace de muerte e ictericia. Aunque estas reacciones son raras, se debe suspender el tratamiento con piroxicam si las pruebas de la función hepática continúan siendo anormales o empeoran, si se desarrollan signos y síntomas clínicos de enfermedad hepática, o si aparecen manifestaciones sistémicas (ej.: eosinofilia, erupción, etc.).

Reacciones cutáneas

Se han notificado con una frecuencia muy rara casos de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, asociados al tratamiento con AINEs (ver sección 4.8.). Las evidencias epidemiológicas muestran que piroxicam puede asociarse con un riesgo más elevado de reacciones cutáneas graves, en comparación con otros AINEs (no-oxicam).

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Parece que el riesgo que tienen los pacientes de sufrir estas reacciones es mayor al inicio del tratamiento; la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento.

Debe suspenderse la administración de piroxicam a la primera aparición de una erupción cutánea progresiva con ampollas, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Se debe instruir al paciente de que informe inmediatamente a su médico de cualquier trastorno cutáneo que se detecte.

Los mejores resultados en el manejo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica por el uso de Feldene, no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Se han notificado casos de exantema fijo medicamentoso (EFM) con piroxicam.

No se debe reintroducir piroxicam en pacientes con antecedentes de EFM relacionado con piroxicam.

Se puede introducir una posible sensibilidad cruzada con otros oxicámicos.

Reacciones de hipersensibilidad

Como ocurre con otros AINEs, también pueden producirse reacciones alérgicas, tales como reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco.

Pacientes asmáticos en los que no se conoce la exposición y tolerancia al ácido acetil salicílico y/o AINEs, piroxicam debe utilizarse con precaución.

Efectos renales

Al igual que el resto de los AINEs, piroxicam debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca grave, hipertensión, edema preexistente por cualquier otra razón y pacientes con enfermedad hepática o renal leve a moderada y especialmente durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que debe tenerse en cuenta que la inhibición de prostaglandinas puede producir retención de líquidos y deterioro de la función renal. En caso de ser administrado en estos pacientes, la dosis de piroxicam debe mantenerse lo más baja posible y vigilar regularmente la función renal. Al suspender la administración del AINE, se recupera el estado previo a la instauración del tratamiento.

Raramente, los AINEs pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de la prostaglandina renal, que juega un papel de apoyo en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal y volumen sanguíneo estén disminuidos. En estos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal manifiesta, habitualmente tras la interrupción del AINE, el paciente se recupera y vuelve al estado previo al tratamiento. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir estas reacciones son aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Tales pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados cuando reciban un tratamiento con AINEs.

Al inicio del tratamiento se debe tener precaución con piroxicam en pacientes con deshidratación grave. Se recomienda también tener precaución en pacientes con enfermedad renal (ver sección 4.3).

Dada la elevada excreción renal de piroxicam y sus productos de biotransformación, se debe considerar administrar dosis más bajas de piroxicam en pacientes con la función renal deteriorada y realizarles un cuidadoso seguimiento (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Reacciones oculares

En el caso de que en pacientes tratados con piroxicam se produzcan molestias oculares (edema palpebral, visión borrosa e irritación ocular) se recomienda su valoración por un oftalmólogo.

Metabolizadores lentos de sustratos del CYP2C9

Piroxicam deberá administrarse con precaución a aquellos pacientes en los que se conoce o se sospecha que son metabolizadores lentos del citocromo CYP2C9 en base a los antecedentes o experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, ya que dichos pacientes pueden tener niveles plasmáticos anormalmente elevados debido al aclaramiento metabólico reducido (ver sección 5.2).

Uso con anticoagulantes orales

El uso concomitante de AINEs, incluyendo piroxicam, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal y no gastrointestinal, por lo que debe evitarse su uso (ver sección 4.3). Estos

anticoagulantes orales incluyen warfarina/anticoagulantes tipo cumarinas y los nuevos anticoagulantes orales (ej.: apixaban, dabigatran, rivaroxaban).

Generales

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Como ocurre con otros AINEs, piroxicam puede producir aumentos transitorios leves de algunos parámetros hepáticos, así como aumentos significativos de la SGOT y la SGPT. En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, deberá suspenderse el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.3).

Advertencias sobre excipientes

FELDENE 10 mg cápsulas duras y FELDENE 20 mg cápsulas duras contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

FELDENE FLAS 20 mg liofilizado oral contiene 0,25 mg de aspartamo. El aspartamo contiene una una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FNC).

FELDENE FLAS 20 mg liofilizado oral puede producir un efecto laxante leve porque contiene manitol

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como con otros AINEs debe evitarse la administración concomitante de piroxicam junto con el ácido acetil salicílico (a dosis analgésicas), otros AINEs y otras formulaciones de piroxicam debido a que los datos disponibles no demuestran que estas combinaciones produzcan una mejoría mayor, mientras que la posibilidad de reacciones adversas aumenta, frente al piroxicam administrado en monoterapia (ver sección 4.4). Los estudios clínicos han demostrado que el uso concomitante de piroxicam y ácido acetil salicílico reduce la concentración plasmática de piroxicam hasta en un 80% de los valores normales.

Piroxicam interfiere con el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas, y puede interferir con el tratamiento profiláctico de la aspirina en las enfermedades cardiovasculares.

Corticoides: aumentan el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).

Anticoagulantes: los AINEs, incluido piroxicam, pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes como la warfarina. Por ello, deberá evitarse el uso concomitante de piroxicam con anticoagulantes como la warfarina (ver sección 4.3 y 4.4).

Antiagregantes plaquetarios e inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS): aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).

Inhibidores CYP2C9: El metabolismo de piroxicam es mediado principalmente por la vía citocromo P450 en el hígado. La co-administración de piroxicam con fármacos que se sabe inhiben el CYP2C9 debería ser hecha con precaución (ver sección 5.2, propiedades farmacocinéticas, metabolismo y eliminación).

Litio: Los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se vigilen los niveles de litio

al iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con piroxicam. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.

Glucósidos cardíacos (digoxina y digitoxina): Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la filtración glomerular e incrementar las concentraciones plasmáticas de los glucósidos. El tratamiento simultáneo con piroxicam y digoxina o digitoxina no modificó los niveles plasmáticos de uno u otro fármaco.

Sulfonilureas: Los AINEs podrían potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, desplazándolas de su unión a proteínas plasmáticas.

Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores: Si se administran AINEs, incluyendo piroxicam, y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, puede producirse un aumento del nivel plasmático de metotrexato (al parecer, su aclaramiento renal puede verse reducido por efecto de los AINEs), con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato. Por ello, deberá evitarse el empleo de piroxicam en pacientes que reciban tratamiento con metotrexato a dosis elevadas.

Metotrexato administrado a dosis bajas, inferiores a 15 mg/semana: Piroxicam aumenta los niveles de metotrexato. Cuando se emplee en combinación con metotrexato a dosis bajas, se vigilarán estrechamente los valores hemáticos del paciente, sobre todo durante las primeras semanas de administración simultánea. Será asimismo necesario aumentar la vigilancia en caso de deterioro de la función renal, por mínimo que sea, y en pacientes ancianos, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato.

Ciclosporina, tacrolimus: Su administración simultánea con los AINEs puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Quinolonas: Se han notificado casos aislados de convulsiones que podrían haber sido causadas por el uso simultáneo de quinolonas y ciertos AINEs.

Antihipertensivos, incluidos los diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) y los betabloqueantes: Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la ECA, ARAII y betabloqueantes. Cuando se asocian inhibidores de la ECA o ARA II y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede incrementarse el deterioro de la función renal, incluyendo el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en aquellos pacientes con la función renal comprometida (p.ej.: pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida). La ocurrencia de estas interacciones debe ser tenida en cuenta en pacientes que tomen piroxicam con un diurético o alguno de los antihipertensivos anteriormente mencionados. Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deberán ser hidratados de forma adecuada y se deberá considerar realizar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante, así como de forma periódica durante el tratamiento.

Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

Fármacos altamente unidos a proteínas plasmáticas: Piroxicam está altamente unido a las proteínas y por tanto, es de esperar que desplace a otros fármacos ligados a ellas. El médico deberá controlar

cuidadosamente a los pacientes para hacer los cambios de dosis necesarios cuando administre piroxicam a pacientes en tratamiento con fármacos altamente unidos a las proteínas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación

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 gastroquisis 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. Los estudios realizados en animales han mostrado un aumento de abortos antes y después de la implantación (Ver sección 5.3).

Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, piroxicam no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza piroxicam una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINE pueden producir disfunción renal fetal, que puede resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos graves. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son generalmente reversibles. Se debe monitorizar estrechamente el volumen del líquido amniótico en las mujeres embarazadas tratadas con piroxicam.

Tercer trimestre de la gestación

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

- Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, piroxicam debería ser evitado durante el tercer trimestre de embarazo, ver sección 4.3.

Lactancia

Se detectó la aparición de piroxicam en leche materna al inicio y tras una administración prolongada (52 días), aunque en cantidades tan mínimas (1 – 3% de la concentración plasmática materna) que no se esperan efectos indeseables en el lactante. No se produjo acumulación de piroxicam en la leche relacionada con la acumulación en plasma durante el tratamiento. No obstante, no se recomienda su uso durante la lactancia dado que la seguridad clínica no se ha establecido.

Fertilidad

Basándose en el mecanismo de acción, el uso de AINEs puede retrasar o evitar la rotura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado a infertilidad reversible en algunas mujeres.

El uso de piroxicam, al igual que el resto de AINEs, puede reducir la fertilidad femenina y no se recomienda su uso en mujeres que pretendan quedarse embarazadas. En mujeres con dificultades para concebir en las que se está realizando un estudio de infertilidad, deberá valorarse retirar el tratamiento con piroxicam

No se ha observado ningún efecto en la fertilidad en los estudios en animales (Ver sección 5.3)

Embarazo

Lactancia

Fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que se pueden producir trastornos del sistema nervioso central como somnolencia o vértigo durante el tratamiento con piroxicam, la capacidad para conducir vehículos y/o manejar máquinas puede verse alterada en casos individuales.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos observados más frecuentemente son de tipo gastrointestinal. Pueden ocurrir úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, en ocasiones mortales, en particular en ancianos (ver sección 4.4). Se han comunicado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn (ver sección 4.4).

La clasificación de la frecuencia de reacciones adversas sigue las siguientes categorías:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia				Anemia aplásica Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico						Anafilaxia Enfermedad del suero

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia Hiperglucemia	Hipoglucemia			Retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos						Depresión Alteraciones del sueño Alucinaciones Insomnio Confusión mental Cambios de humor Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Mareos Cefalea Somnolencia Vértigo				Meningitis aséptica Parestesia
Trastornos oculares			Visión borrosa			Irritación ocular Inflamación ocular
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos				Alteración de la audición
Trastornos cardiacos			Palpitaciones			
Trastornos vasculares						Vasculitis Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						Broncoespasmo Disnea Epistaxis

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales		Malestar abdominal Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Molestia epigástrica Flatulencia Náuseas Vómitos Indigestión	Estomatitis			Reacción ano-rectal a supositorios que se presenta como dolor local, ardor, prurito y tenesmo y en raros casos con hemorragia rectal Gastritis Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena) Pancreatitis Perforación Ulceración
Trastornos hepatobiliares						Hepatitis mortal Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción en la piel			Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell)	Alopecia Angioedema Dermatitis exfoliativa Eritema multiforme Púrpura no-trombocitopénica (Henoch-Schoenlein) Onicolisis Reacciones fotoalérgicas Urticaria Reacciones vesículo ampollosas, Síndrome de DRESS, exantema fijo medicamentoso (ver sección 4.4)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios						Síndrome nefrótico Glomerulonefritis Nefritis intersticial Fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Disminución de la fertilidad femenina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema (especialmente en tobillo)				Reacciones adversas locales (sensación de ardor) o lesión tisular (formación de absceso estéril, necrosis de tejido graso) en el punto de inyección Malestar Dolor transitorio en el punto de inyección*
Exploraciones complementarias		Elevaciones reversibles de del BUN Elevación de los niveles séricos de transaminasas Aumento de peso	Elevaciones reversibles de la creatinina			Test de anticuerpos antinucleares (ANA) positivo Disminución de peso Disminución de la hemoglobina y del hematocrito sin estar asociados a hemorragia gastrointestinal manifiesta

* Reacciones adversas observadas con administración intramuscular.

Muy raramente pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad cutánea grave de tipo vesículo-ampollosas, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4.).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La dosis de piroxicam necesaria que puede provocar síntomas de una sobredosis es variable y depende de diversos factores. Se han comunicado casos en adultos, en los que se observaron signos de sobredosis tras una dosis de 60 mg. El comienzo de los síntomas tuvo lugar varias horas después de la administración.

En caso de sobredosis, se pueden observar los síntomas siguientes: cefaleas, agitación motora, calambres musculares, irritabilidad, ataxia, vértigos, convulsiones, sobre todo en el niño. Igualmente pueden aparecer dolores epigástricos, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, úlcera gastroduodenal, trastornos de la función hepática y oliguria.

Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis son las siguientes: Se impedirá cuanto antes la absorción mediante lavado gástrico y tratamiento con carbón activado. Se aplicará un tratamiento de apoyo y sintomático frente a complicaciones, tales como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria.

Los tratamientos específicos, como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar piroxicam, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorio no esteroideo (AINE), código ATC: M01A C01

Mecanismo de acción: Piroxicam es un compuesto no esteroideo con marcadas propiedades antiinflamatorias, analgésicas, y antipiréticas.

La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, que ha sido demostrada experimentalmente, se considera que tiene una importante relación con su mecanismo de acción. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en el proceso de la inflamación, del dolor y de la fiebre.

También actúa a través de la inhibición de la agregación neutrofílica, de la migración de polimorfonucleares y monocitos a la zona inflamada, de la liberación de enzimas lisosómicas por los leucocitos estimulados y de la producción de aniones superóxido por los neutrófilos. Asimismo, disminuye la producción del factor reumatoide, tanto sistémico como en el líquido sinovial, en los pacientes con artritis reumatoide seropositiva.

Se ha demostrado que piroxicam no actúa por estimulación del eje hipofiso-suprarrenal. Los estudios *in vitro* no han descubierto efectos negativos sobre el metabolismo del cartílago.

Efecto farmacodinámico: Las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de piroxicam proporcionan una rápida respuesta clínica caracterizada por una marcada mejoría de los signos y síntomas del dolor de diversa etiología, tales como dismenorrea, dolor por afecciones reumáticas, dolor postraumático, así como por una mejora de la capacidad funcional.

Los estudios clínicos han mostrado asimismo que piroxicam es eficaz como analgésico en el dolor postepisiotomía y dolor postoperatorio.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Piroxicam se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Si se administra por vía oral junto con alimento, se produce una breve disminución de la velocidad de absorción, pero no de su amplitud. El valor del AUC es de 100 mcg/h/ml.

Las concentraciones plasmáticas del fármaco son proporcionales para las dosis de 10 y 20 mg y generalmente alcanzan el máximo 3 a 5 horas después de la administración. La larga semivida plasmática (50 horas) posibilita el mantenimiento de concentraciones plasmáticas estables con una administración única al día, y a dosis múltiples, concentraciones plasmáticas similares a las observadas tras alcanzar por primera vez el estado estable. Una dosis única de 20 mg por lo general produce niveles máximos de 1,5 a 2 mcg/ml de piroxicam en el plasma, mientras que las concentraciones plasmáticas máximas de la sustancia tras la ingestión diaria repetida de 20 mg de piroxicam, suelen estabilizarse entre 3 y 8 mcg/ml. La mayoría de los pacientes alcanzan niveles plasmáticos estables a los 7 a 12 días.

El tratamiento con una dosis de choque de 40 mg diarios durante los dos primeros días, seguida de 20 mg diarios, permite alcanzar un elevado porcentaje (aproximadamente el 76%) de niveles estables después de la segunda dosis. Los niveles del estado estable, el área bajo la curva y la semivida de eliminación son similares a los obtenidos con un tratamiento de 20 mg diarios.

En un estudio de farmacocinética en voluntarios sanos se ha demostrado que tras la administración sublingual del liofilizado oral se obtiene una mayor velocidad de absorción de piroxicam que tras la administración oral de las cápsulas.

En estudios de dosis única se observaron diferencias en algunos parámetros farmacocinéticos entre el liofilizado oral y las cápsulas de piroxicam. Las áreas bajo la curva en la primera hora tras la administración del fármaco fueron significativamente superiores (27%) con el liofilizado oral. La concentración plasmática a los 15 minutos tras la administración del liofilizado oral es significativamente más alta que tras la administración de las cápsulas de piroxicam.

Un estudio comparativo con dosis múltiples de la farmacocinética y de la biodisponibilidad del liofilizado oral y la cápsula oral de piroxicam ha demostrado que tras la administración de una dosis diaria durante 14 días, los perfiles en función del tiempo de la concentración plasmática media de piroxicam eran casi superponibles. No hubo diferencias significativas entre los valores medios en estado estable de C_{max} , C_{min} , $t_{1/2}$ o t_{max} . Este estudio concluyó que el liofilizado oral es bioequivalente a la cápsula tras una dosificación única diaria. Estudios de dosis única han demostrado de igual forma bioequivalencia cuando el fármaco es tomado con o sin agua.

Distribución:

El volumen aparente de distribución de piroxicam es aproximadamente 0,14 l/kg. El 99% de piroxicam circulante en plasma se une a proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

Piroxicam es ampliamente metabolizado en hígado, por hidroxilación del anillo piridil de la cadena lateral de piroxicam, por ciclodeshidratación, así como por una secuencia de reacciones que implican la hidrólisis de la unión amida, descarboxilación y condensación del anillo y N-desmetilación. Los metabolitos de piroxicam no poseen actividad antiinflamatoria.

Eliminación:

Piroxicam y sus metabolitos se excretan por la orina y heces, apareciendo en una proporción de alrededor del doble en orina que en heces. Aproximadamente el 5% de la dosis diaria se excreta sin modificar por la

orina. La semivida plasmática ($t_{1/2}$) de piroxicam es de unas 50 horas. El aclaramiento plasmático total es de 2,68 ml/h/kg y el aclaramiento renal es de 0,28 ml/h/kg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios por vía oral de toxicidad subaguda, aguda y crónica en ratas, ratones, perros y monos. La patología observada con mayor frecuencia fue la que acompaña típicamente a los estudios de toxicología animal con antiinflamatorios, es decir, necrosis papilar renal y lesiones gastrointestinales.

En animales, los estudios sobre la reproducción por vía oral no pusieron de manifiesto ningún deterioro de la fertilidad, sin embargo, se observó un aumento de la incidencia de distocia y parto tardío cuando se administró piroxicam en la última etapa de embarazo.

La administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en animales ha resultado en un incremento de las pérdidas pre- y post-implantación, de la letalidad embrio-fetal y, cuando se administraron durante el periodo organogénico de la gestación, de la incidencia de varias malformaciones, incluidas las de tipo cardiovascular.

La toxicidad en el tracto gastrointestinal se incrementó en hembras en su último trimestre de gestación en comparación con las hembras no gestantes o que estaban en sus primeros meses de gestación.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Cada cápsula dura contiene como excipientes: almidón de maíz, lactosa monohidratada, estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio.

La forma de liofilizado oral contiene como excipientes: aspartamo (E-951), ácido cítrico anhidro, gelatina y manitol (E-421).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

- Cápsulas duras de 10 mg: 3 años

- Cápsulas duras de 20 mg: 5 años

Liofilizado oral de 20 mg: 5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Liofilizado oral de 20 mg: Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene:

- Cápsulas duras de 10 mg: envase con 30 cápsulas.

- Cápsulas duras de 20 mg: envase con 20 cápsulas .

- Comprimidos de liofilizado oral de 20 mg: envases con 20 comprimidos de liofilizado oral.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Liofilizado oral (liotabs):

Debido a sus características especiales, para extraer los *liotabs* de su envase deberán seguirse las instrucciones que se exponen a continuación:

1. Abrir la celdilla que contiene cada *liotab*, tirando con suavidad de la lengüeta dispuesta para ello. No extraer los *liotabs* presionando sobre ellos.
2. Extraer el *liotab* con los dedos secos, sin presionarlo y depositarlo sobre la lengua, donde se disolverá, casi instantáneamente, en presencia de agua o de saliva.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Parque empresarial de La Moraleja
Avenida de Europa 20-B
28108 Alcobendas. Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FELDENE 10 mg cápsulas duras: 55.382
FELDENE 20 mg cápsulas duras: 55.806
FELDENE FLAS 20 mg liofilizado oral: 60.070

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización
FELDENE 10 mg cápsulas duras: 24/10/1980
FELDENE 20 mg cápsulas duras: 26/03/1982
FELDENE FLAS 20 mg liofilizado oral: 10/12/1993

Fecha de la última renovación
FELDENE 10 mg cápsulas duras: 31/03/2008
FELDENE 20 mg cápsulas duras: 31/03/2008
FELDENE FLAS 20 mg liofilizado oral: 31/03/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>