



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FELDENE<sup>®</sup> Solución Inyectable 40 mg/2 mL (Piroxicam)

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FELDENE<sup>®</sup>

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Piroxicam está contenido como una solución inyectable de 20 mg/mL para uso intramuscular (ampollas de 2 mL).

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para Uso Intramuscular.

### 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicaciones Terapéuticas

Piroxicam es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), indicado en una variedad de condiciones que requieren actividad antiinflamatoria y/o analgésica, como: artritis reumatoidea<sup>1</sup>, artritis reumatoídea juvenil<sup>2,3</sup>, osteoartritis (artrosis, enfermedad degenerativa de las articulaciones)<sup>1</sup>, espondilitis anquilosante<sup>4</sup>, desórdenes músculo esqueléticos agudos<sup>1</sup>, gota aguda<sup>5</sup>, dolor postoperatorio y post trauma agudo<sup>6,7</sup>, dismenorrea primaria en pacientes de 12 años de edad y más<sup>8,9,10</sup>.

#### 4.2 Posología y Método de Administración

Los efectos indeseables pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva mínima para la duración más corta necesaria para controlar los síntomas<sup>16</sup>.

##### *Dosificación*

Artritis reumatoidea, Osteoartritis (Artrosis, Enfermedad Degenerativa de las Articulaciones), Espondilitis Anquilosante<sup>1</sup>

La dosis inicial recomendada es 20 mg administrados en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes serán mantenidos con 20 mg diarios. Un grupo relativamente pequeño de pacientes se puede mantener con 10 mg diarios.

Algunos pacientes pueden requerir hasta 30 mg diarios que pueden administrarse en una o varias tomas. La administración a largo plazo de 30 mg o más aumenta la posibilidad de

efectos secundarios gastrointestinales (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso, efectos gastrointestinales (GI)**).

#### Gota aguda

Debido a su perfil de seguridad gastrointestinal (GI) (ver secciones **4.3 Contraindicaciones y 4.4 advertencias y precauciones especiales para su uso**), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para gota aguda cuando esté indicado un AINE. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar gota aguda en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).<sup>124</sup> La terapia debe iniciarse con una dosis única de 40 mg continuando con 40 mg diarios en dosis única o dividida, durante los siguientes 4 a 6 días.<sup>17</sup> Piroxicam no está indicado en el tratamiento a largo plazo de la gota.

#### Desórdenes musculoesqueléticos agudos

Debido a su perfil de seguridad GI (ver secciones **4.3 Contraindicaciones y 4.4 advertencias y precauciones especiales para su uso**), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para trastornos musculoesqueléticos agudos cuando esté indicado un AINE. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar trastornos musculoesqueléticos agudos en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).<sup>124</sup> La terapia debe ser iniciada con 40 mg diarios durante los dos primeros días en dosis única o dividida. Por los restantes 7 a 14 días del periodo de tratamiento, la dosis debe reducirse a 20 mg diarios.<sup>18,19</sup>

#### Dolor Postoperatorio y Post-Traumático

Se recomienda iniciar con 20 mg diarios en una dosis única<sup>6,20</sup>. En los casos en que se desea un comienzo de acción más rápido, se debe iniciar la terapia con 40 mg diarios durante los dos primeros días, ya sea en dosis única o dividida. Para el resto del periodo de tratamiento, debe reducirse la dosis a 20 mg diarios.

#### Dismenorrea

Debido a su perfil de seguridad GI (ver secciones **4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su 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 su uso**).<sup>124</sup> El tratamiento de la dismenorrea primaria debe iniciarse a la primera manifestación de los síntomas, con una dosis inicial recomendada de 40 mg como dosis única diaria durante los dos primeros días. El tratamiento puede continuarse con una dosis única diaria de 20 mg en los siguientes días (uno a tres), como sea necesario<sup>9,10</sup>.

#### *Uso en niños*

Artritis Reumatoidea Juvenil (JRA)<sup>2</sup>

Las dosificaciones recomendadas en niños con JRA se basan en el peso corporal como sigue:

<u>Peso</u> <u>(Kg)</u>	<u>Dosis</u> <u>(mg)</u>
Menos de 15	5
16 a 25	10
26 a 45	15
Más de 46	20

El fármaco debiera tomarse una vez al día<sup>2,10</sup>. Los comprimidos dispersables pueden usarse para obtener la dosis exacta requerida.

*Administración*Administración intramuscular

Piroxicam intramuscular es útil en el tratamiento inicial de condiciones agudas y en las exacerbaciones agudas de condiciones crónicas.<sup>22,23</sup> Para continuar el tratamiento se deben utilizar las formas orales. La dosificación de Piroxicam intramuscular es idéntica a la de Piroxicam oral.

La inyección intramuscular de Piroxicam debe hacerse usando una técnica aséptica en un músculo relativamente grande. El sitio de preferencia es el cuadrante superior externo de la nalga (gluteus maximus). Al igual que todas las inyecciones intramusculares, la aspiración es necesaria para ayudar a evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo.

Administración combinada

La dosis diaria total de Piroxicam, administrado en forma de disolución oral instantánea o inyección intramuscular, no debe exceder la dosis máxima antes indicada.

**Instrucciones para la apertura de la ampolla**

Para facilitar la apertura de la ampolla, sujétela por el cuerpo y presione hacia afuera por detrás del anillo con el pulgar, como figura en la imagen.

Dejando la ampolla en posición de aprox. 45 grados (minimizando el riesgo que partículas caigan dentro de la ampolla al momento de la apertura).



### 4.3 Contraindicaciones

1. Pacientes con historia de úlceras gastrointestinales, sangrado o perforación.<sup>124</sup>
2. Pacientes con úlcera péptica activa.<sup>25</sup>
3. Hipersensibilidad: Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no deben administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoídeas asociadas a Ácido Acetilsalicílico u otro AINEs.<sup>25</sup>
4. No debe usarse AINEs con excepción de Ácido acetilsalicílico en pacientes en el periodo post operatorio inmediato a una cirugía de bypass coronario.<sup>16</sup>.
5. Pacientes con deterioro hepático y renal severo<sup>16</sup>
6. Pacientes con insuficiencia cardíaca severa.<sup>16</sup>

### 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso

Se debe evitar el uso concomitante de piroxicam con AINEs sistémicos que no sean aspirina incluyendo inhibidores de la COX-2.<sup>16,129</sup> El uso concomitante de un AINE sistémico con otro AINE sistémico puede aumentar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y sangrado.<sup>129</sup>

### Efectos Cardiovasculares

Los fármacos AINEs pueden causar un incremento del riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) graves, infarto al miocardio y accidente cerebro vascular encefálico, los que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgos CV pueden tener un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa de referencia. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV en pacientes tratados con piroxicam, debe utilizarse la menor dosis efectiva para la duración más corta posible. Los médicos y pacientes deben permanecer alertas al desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y/o síntomas de toxicidad CV grave y los pasos a seguir si ellos ocurren (Ver sección **4.3 Contraindicaciones**).<sup>16</sup>

## Hipertensión

Al igual que todos los AINEs, Piroxicam puede conducir al inicio de una nueva hipertensión o empeoramiento de una hipertensión pre-existente, cualquiera de las cuales puede contribuir a aumentar la incidencia de eventos CV. Los AINEs incluyendo Piroxicam deberían ser usados con precaución en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debería ser monitoreada estrechamente durante el inicio de la terapia con Piroxicam y en el transcurso de la terapia.<sup>16,27</sup>

## Retención de Fluido y Edema

Al igual que con otras drogas que se sabe inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquido<sup>28</sup> y edema en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el piroxicam. Por lo tanto, piroxicam se debe usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca y otras condiciones que predisponen a, o empeoran por, retención de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva preexistente o hipertensión deben ser monitoreados estrechamente.<sup>16</sup>

## Efectos Gastrointestinales (GI)

Los fármacos AINEs, incluyendo el piroxicam, pueden provocar eventos adversos gastrointestinales (GI) severos tales como: inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, del intestino delgado o del intestino grueso, los que podrían resultar fatales. La administración de dosis mayores a 20 mg al día lleva a un aumento en el riesgo de efectos adversos gastrointestinales. Evidencias de estudios observacionales sugieren que el piroxicam podría estar asociado a un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal, en relación a otros AINEs.<sup>124</sup> Cuando se produce sangrado o ulceración GI en pacientes que reciben piroxicam, el tratamiento debe suspenderse. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar estos tipos de complicaciones GI con AINEs son los ancianos, pacientes con enfermedad CV, pacientes que utilizan aspirina, corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en forma concomitante, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con enfermedad gastrointestinal previa o activa tales como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias.<sup>129</sup> Por lo tanto, el piroxicam debe utilizarse con precaución en estos pacientes (Ver secciones **4.2 Posología y Método de Administración** y **4.3 Contraindicaciones**).<sup>16,29,30</sup>

## Efectos Renales

En raros casos, los AINEs pueden producir nefritis intersticial<sup>31</sup>, glomerulitis<sup>25</sup>, necrosis papilar y síndrome nefrótico.<sup>31</sup> Los AINEs inhiben la síntesis de prostaglandina renal que juegan un papel de apoyo en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes con flujo sanguíneo renal y volumen sanguíneo disminuidos.<sup>32</sup> En estos pacientes, la administración de un AINEs puede precipitar una descomposición renal manifiesta que suele estar seguida de una recuperación, al estado de pretratamiento al suspender la terapia con AINEs.<sup>31</sup> Los pacientes con mayor riesgo de tales reacciones son estos pacientes con falla cardíaca

congestiva<sup>31</sup>, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta.<sup>25</sup> Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados mientras reciben terapia con AINEs.<sup>25</sup>

Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con piroxicam en pacientes con deshidratación severa. También se recomienda precaución en pacientes con enfermedad renal (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).<sup>16</sup>

Debido a la extensa excreción renal del piroxicam y sus productos de biotransformación se deben considerar dosis menores de piroxicam en pacientes con deterioro de la función renal y ellos deben ser cuidadosamente monitoreados (ver Sección **4.3 Contraindicaciones** y sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).<sup>33,34</sup>

### **Efectos Hepáticos**

El piroxicam puede ocasionar hepatitis fatal e ictericia.<sup>33,75,77,130</sup> Aunque tales reacciones son raras, si las pruebas anormales de función hepática persisten o empeoran, o se desarrollan signos y síntomas clínicos coherentes con la enfermedad hepática, o se presentan manifestaciones sistémicas (p.ej.: eosinofilia, erupciones, etc.), debe suspenderse la administración de piroxicam.<sup>1,27,76,130</sup>

### **Reacciones Cutáneas**

Se han informado en forma muy poco frecuente reacciones graves a la piel, algunas de ellas fatales, en asociación con el uso de fármacos AINEs, incluyendo piroxicam, entre ellas dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener un riesgo más alto para estos eventos tempranos en el curso de la terapia, el comienzo de los eventos ocurre en la mayoría de los casos dentro de los primeros meses de tratamiento. El piroxicam debe discontinuarse en la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad<sup>16</sup>.

### **Efectos Oftalmológicos**

Puesto que existen informes de hallazgos adversos oculares con los AINEs, se recomienda una evaluación oftalmológica a los pacientes que presentan molestias visuales durante el tratamiento con Piroxicam.<sup>27,28</sup>

### **Metabolizadores pobres de los sustratos del CYP2C9**

Pacientes que se sospecha o se sabe son pobres Metabolizadores del CYP2C9 basados en experiencia/historia con otros sustratos del CYP2C9 deben tomar piroxicam con precaución ya que tienen niveles plasmáticos anormalmente elevados debido al clearance metabólico reducido (ver Sección **5.2 Propiedades Farmacocinéticas, Farmacogenética**).<sup>124</sup>

### **Uso con anticoagulantes orales**

La administración concomitante de AINEs, incluido el piroxicam, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrado GI y no GI y debe realizarse con precaución. Los anticoagulantes orales incluyen a los anticoagulantes tipo warfarina/cumarina y a los

anticoagulantes orales nuevos (p.ej.: apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Debe monitorearse la anticoagulación/INR en los pacientes que toman un anticoagulante tipo warfarina/cumarina (ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).<sup>129</sup>

## General

Para pacientes con fenilcetonuria: debido a su contenido de aspartamo, piroxicam Flash Liofilizado oral de disolución instantánea contiene 0,070 mg y 0,140 mg de fenilalanina por cada dosis de 10 mg y 20 mg respectivamente.

Cuando se emplee para aliviar el dolor y la inflamación del tracto respiratorio superior, se debe recordar que los AINEs son sólo una terapia sintomática. En estos casos, se debe considerar una terapia antibacteriana adecuada concomitante.<sup>35</sup>

La solución de Piroxicam para uso intramuscular contiene alcohol bencílico. El conservante alcohol bencílico ha sido asociado con efectos adversos serios, incluyendo el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis terapéuticas normales de este producto entregan cantidades pobres de alcohol bencílico que son sustancialmente menores que las dosis reportadas en asociación con el “síndrome de jadeo”, la mínima cantidad de alcohol bencílico en la que ocurre toxicidad es desconocida. El riesgo de toxicidad con alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y de los riñones de detoxificar el químico. Niños prematuros o de bajo peso al nacer pueden ser más susceptibles de desarrollar toxicidad.<sup>128,131</sup>

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

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ácido Acetilsalicílico: Al igual que con otros AINEs, no se recomienda el uso de Piroxicam junto con ácido acetilsalicílico ni tampoco el uso concomitante de dos AINEs porque no existen datos adecuados que demuestren que la combinación produzca una mayor mejora que la alcanzada con una sola droga y el potencial de efectos adversos aumenta.<sup>1,25</sup>

Estudios en hombres han demostrado que la administración conjunta de piroxicam y ácido acetilsalicílico, resulta en una disminución de los niveles plasmáticos normales de piroxicam en alrededor del 80% de los valores normales.<sup>36</sup>

El piroxicam interfiere con el efecto antiplaquetario de las dosis bajas de aspirina y, por lo tanto, puede interferir con el tratamiento profiláctico con aspirina para la enfermedad CV.<sup>129</sup>

Anticoagulantes: Raramente se han reportado sangrado cuando se administra Piroxicam a pacientes que reciben anticoagulantes de tipo cumarínico. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente, si se administran juntos piroxicam y anticoagulantes orales.<sup>37</sup>

Piroxicam, al igual que otros AINEs, disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto debe tenerse en cuenta cuando se determinen tiempos de sangrado.<sup>38</sup>

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos no tiene efecto sobre los niveles plasmáticos de piroxicam.<sup>39</sup>

Antihipertensivos incluyendo diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA),-antagonistas de angiotensina II (ARAI) y betabloqueantes: Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otras drogas antihipertensivas, incluidos los inhibidores de la ECA, los ARAII y los betabloqueantes.<sup>40,41,42,129</sup> En pacientes con función renal deteriorada (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes ancianos con compromiso de la función renal), la co-administración de un inhibidor de la ECA, un ARAII y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclo oxigenasa puede incrementar el deterioro de la función renal, incluyendo la posibilidad de insuficiencia renal aguda, la que usualmente es reversible.<sup>43,129</sup>

Se debe considerar la aparición de estas interacciones en pacientes que toman piroxicam con un inhibidor de la ECA, o un ARAII y/o diuréticos.<sup>129</sup> Por lo tanto, la administración concomitante de estas drogas debe realizarse con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deben hidratarse adecuadamente y se debe evaluar la necesidad de monitorear la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y a partir de entonces en forma periódica.

Glucósidos cardíacos (digoxina y digitoxina): Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular (GFR) e incrementar los niveles plasmáticos de los glucósidos.<sup>44</sup> La administración concomitante de digoxina o digitoxina no afecta ni a los niveles plasmáticos de piroxicam ni de otros fármacos.<sup>45,46</sup>

Cimetidina: Los resultados de dos estudios separados indican un aumento ligero de la absorción de piroxicam después de la administración de cimetidina, pero sin cambios significativos en los parámetros de eliminación. La cimetidina aumenta el área bajo la curva ( $ABC_{0-120}$  horas) y la  $C_{máx}$  de piroxicam en aproximadamente un 13 a 15%. Las constantes de eliminación y vida media no muestran diferencias significativas. Es improbable que el pequeño pero significativo aumento en la absorción sea clínicamente significativo.<sup>47,48</sup>

Colestiramina: Se ha demostrado que la colestiramina aumenta la depuración oral y disminuye la vida media del piroxicam. Para minimizar esta interacción es prudente administrar el piroxicam al menos 2 horas antes o 6 horas después de la colestiramina.<sup>49,50</sup>

Corticoides: Aumentan el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal.<sup>51,52,53</sup>

Ciclosporina: Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.<sup>54,55,56</sup>

Litio y Otros agentes que se unen a las proteínas: Piroxicam se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, y por lo tanto puede esperarse que desplace a otras drogas que se unen a las proteínas. El médico debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para hacer



los ajustes de dosificación cuando se administra Piroxicam a pacientes que toman fármacos con alta unión a proteínas.<sup>39</sup> Con los AINEs, incluyendo Piroxicam, se ha reportado elevación de los niveles de litio en estado estacionario. Se recomienda que estos niveles sean monitoreados cuando se inicie, ajuste y se suspenda Piroxicam.<sup>57</sup>

Metotrexato: Cuando el metotrexato se administra en forma concurrente con AINEs, incluido el piroxicam, los AINEs pueden disminuir la eliminación de metotrexato, lo que produce un aumento en los niveles plasmáticos del metotrexato. Se recomienda precaución, en especial en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.<sup>58,59,60,61,129</sup>

Tacrolimus: Existe un posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINEs son administrados con tacrolimus.<sup>62</sup>

#### **4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

##### Fertilidad:

Basado en el mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluido el piroxicam, podría retrasar o impedir la ruptura de los folículos ováricos, lo cual se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en tratamiento por infertilidad, se debe considerar el retiro de los AINE, incluido el piroxicam.<sup>120</sup>

##### Embarazo:

Aunque no se vieron efectos teratogénicos en los ensayos en animales<sup>63</sup>, el uso de Piroxicam durante el embarazo no está recomendado. Piroxicam inhibe la síntesis y liberación de prostaglandinas por inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa<sup>64,65</sup>. Este efecto, como con otros AINEs, se ha asociado con una mayor incidencia de distocia y parto retardado en animales preñados, cuando la administración del fármaco se continuó hasta la última etapa del embarazo.<sup>25,63</sup> También se sabe que los AINEs inducen el cierre prematuro del ductus arteriosus en recién nacidos. Por lo tanto, piroxicam debe ser evitado durante el tercer trimestre del embarazo.<sup>134</sup>

La inhibición de la síntesis de la prostaglandina podría tener un efecto negativo sobre el embarazo. Los datos obtenidos en estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo luego del uso de inhibidores de la síntesis de la prostaglandina en la primera etapa del embarazo. En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de la prostaglandina puede tener como resultado mayores pérdidas previas y posteriores a la implantación.<sup>121</sup>

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que pueden resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos severos. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles. Las mujeres embarazadas tratadas con piroxicam deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.<sup>135</sup>

El alcohol bencílico puede atravesar la placenta (ver sección **4.4 Advertencias y Precauciones especiales para su uso**).<sup>128</sup>

### Lactancia

La presencia de Piroxicam en la leche materna se ha determinado al inicio y a largo plazo (52 días). El Piroxicam apareció en la leche de mama en 1 a 3% de las concentraciones plasmáticas maternas. Durante el tratamiento no ocurrió acumulación de Piroxicam en la leche en relación con la del plasma. No se recomienda el uso de Piroxicam en madres que estén amamantando, pues su seguridad clínica no ha sido establecida.<sup>66</sup>

### **4.7 Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Utilizar Máquinas**

El efecto de Piroxicam sobre la habilidad de manejar u operar maquinaria no ha sido estudiado.

### **4.8 Reacciones Adversas**

Piroxicam es, por lo general, bien tolerado. Los síntomas gastrointestinales son los efectos secundarios más comúnmente encontrados, pero en la mayoría de las instancias, no interfieren con el curso del tratamiento.<sup>1,26</sup>

Evaluaciones objetivas de la apariencia de la mucosa gástrica y de la pérdida de sangre intestinal, muestran que 20 mg/día de piroxicam, administrados en dosis única o dividida, son significativamente menos irritantes sobre el tracto gastrointestinal que el ácido acetilsalicílico.<sup>67</sup>

Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático: anemia<sup>68</sup>, anemia aplásica<sup>25,68</sup>, eosinofilia<sup>25</sup>, anemia hemolítica<sup>25,68</sup>, leucopenia<sup>25</sup>, trombocitopenia<sup>25</sup>

Desórdenes del sistema inmune: anafilaxis<sup>26</sup> y enfermedad del suero<sup>26</sup>

Desórdenes del metabolismo y nutrición: anorexia<sup>1,26</sup>, hiperglicemia<sup>26</sup>, hipoglicemia<sup>26</sup>, retención de líquidos<sup>122</sup>

Desórdenes psiquiátricos: depresión<sup>1,26</sup>, anormalidades del sueño<sup>1,26</sup>, alucinaciones<sup>1,26</sup>, insomnio<sup>1,26</sup>, confusión mental<sup>1,26</sup>, alteraciones del humor<sup>1,26</sup>, nerviosismo<sup>1,26</sup>

Desórdenes del sistema nervioso: meningitis aséptica<sup>69</sup>, mareos<sup>1,26</sup>, dolor de cabeza<sup>1,26</sup>, parestesia<sup>1,26</sup>, somnolencia<sup>1,26</sup>, vértigo<sup>1,26</sup>

Desórdenes oculares: visión borrosa<sup>26</sup>, irritación del ojo<sup>26</sup>, ojos hinchados<sup>26</sup>

Desórdenes del oído y laberinto: deterioro de la audición<sup>26</sup>, tinnitus<sup>1</sup>

Desórdenes Cardiacos: palpitaciones<sup>25</sup>

Desórdenes Vasculares: vasculitis<sup>26</sup>, hipertensión<sup>122</sup>

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinos: broncoespasmos<sup>26</sup>, disnea<sup>26</sup>, epistaxis<sup>26</sup>

Desórdenes Gastrointestinales: malestar abdominal<sup>1,26</sup>, dolor abdominal<sup>1,26</sup>, ardor, prurito y tenesmo y raras instancias de sangrado rectal<sup>26,29</sup>, constipación<sup>1,26</sup>, diarrea<sup>1,26</sup>, aflicción epigástrica<sup>1,26</sup>, flatulencia<sup>1,26</sup>, gastritis<sup>70</sup>, sangrado gastrointestinal (incluyendo hematemesis<sup>71</sup> y melena<sup>72</sup>), indigestión<sup>1,26</sup>, náusea<sup>1,26</sup>, pancreatitis<sup>73</sup>, perforación<sup>1,26</sup>, estomatitis<sup>1,26</sup>, ulceración<sup>1,26</sup>, vómitos<sup>74</sup> (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, Efectos gastrointestinales (GI)**)

Desórdenes Hepatobiliares: Hepatitis fatal<sup>31,75,130</sup>, ictericia.<sup>31,75,130</sup>

Trastornos del sistema reproductor y las mamas: disminución de la fertilidad en la mujer.

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: alopecia<sup>77</sup>, angioedema<sup>26</sup>, dermatitis exfoliativa<sup>78,79</sup>, eritema multiforme<sup>78,79</sup>, púrpura no trombocitopénica (Henoch-Schoenlein)<sup>80</sup>, oncolisis<sup>77</sup>, reacciones fotoalérgicas<sup>77</sup>, prurito<sup>1</sup>, erupción cutánea<sup>77</sup>, síndrome de Stevens-Johnson<sup>26</sup>, necrosis tóxica epidérmica (enfermedad de Lyell)<sup>77,81</sup>, urticaria<sup>26</sup>, reacciones vesiculo bulosas<sup>77</sup> (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, Reacciones Cutáneas**).

Trastornos renales y urinarios: síndrome nefrótico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, insuficiencia renal<sup>123</sup>

Desórdenes Generales y condiciones del sitio de administración: Edema (mayormente en el tobillo)<sup>1,26</sup>, reacciones adversas locales (sensación de quemazón) o daño tisular en el sitio de inyección<sup>26</sup> (formación de abscesos estériles, necrosis de tejido graso), malestar general<sup>1</sup>, dolor transitorio sobre la inyección<sup>22</sup>

Investigaciones: ANA positivo<sup>26</sup>, elevaciones reversibles del BUN<sup>31</sup> y creatinina<sup>31</sup>, disminuciones en la hemoglobina y hematocrito no asociados con sangrado gastrointestinal obvio<sup>82</sup>, niveles plasmáticos aumentados de transaminasas<sup>83</sup>, disminución de peso<sup>26</sup>, aumento de peso<sup>26</sup>

#### **4.9 Sobredosis**

En caso de que ocurra sobredosis con piroxicam, está indicada terapia de soporte y sintomática.<sup>25</sup> Los estudios indican que la administración de carbón activado puede disminuir la absorción y reabsorción del piroxicam, reduciendo así la cantidad total de la droga activa disponible.<sup>84</sup>

Aunque no hay estudios a la fecha, probablemente la hemodiálisis no es útil en aumentar la eliminación de Piroxicam debido a que la droga se une altamente a proteínas.<sup>85</sup>

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Piroxicam es un agente antiinflamatorio no esteroide que además posee propiedades analgésicas y antipiréticas. El edema, eritema, proliferación tisular, fiebre y dolor, pueden ser inhibidos en animales de laboratorio mediante la administración de Piroxicam.<sup>86,87</sup> Este agente es efectivo sin considerar la etiología de la inflamación. Aún cuando su modo de acción no se comprende completamente, estudios independientes *in vitro* así como *in vivo* han mostrado que el piroxicam interactúa en varios pasos de las respuestas inmune e inflamatoria a través de:

- Inhibición de la síntesis de prostanoïdes, incluyendo las prostaglandinas, a través de la inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa.<sup>64,65,88</sup>
- Inhibición de la agregación de neutrófilos.<sup>89</sup>
- Inhibición de la migración de células polimorfonucleares y monocitos al área de inflamación.<sup>89,90,91</sup>
- Inhibición de la liberación de enzimas lisosomales desde los leucocitos estimulados.<sup>89</sup>
- Inhibición de la generación de anión superóxido por el neutrófilo.<sup>89,92,93,94</sup>
- Reducción de la producción de factor reumatoïde tanto sistémico como en el líquido sinovial en pacientes con artritis reumatoïde seropositiva.<sup>95,96,97</sup>

Está establecido que el piroxicam no actúa por estimulación del eje pituitaria-adrenal. Estudios *in vitro* no han revelado efectos negativos sobre el metabolismo del cartílago.<sup>98,99,100,101</sup>

En los estudios clínicos se ha encontrado que el Piroxicam es efectivo como analgésico en el dolor de diversas etiologías (dolor post-traumático, dolor post-episiotomía y dolor post-operatorio).<sup>6,7,20,102,103</sup> El comienzo de la analgesia es rápido.<sup>6</sup>

En la dismenorrea primaria los niveles aumentados de prostaglandinas endometriales ocasionan hipercontractilidad uterina que resulta en isquemia uterina y dolor.<sup>104</sup> Piroxicam, como un inhibidor potente de la síntesis de prostaglandinas, ha mostrado reducir la hipercontractilidad uterina y ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de la dismenorrea primaria.<sup>105,106,107</sup>

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y Distribución

Piroxicam es bien absorbido luego de la administración oral.<sup>108,109</sup> Con la comida existe un ligero retardo en la tasa pero no en la extensión de la absorción luego de la administración oral.<sup>110,111</sup> Las concentraciones plasmáticas estables se mantienen durante el día con una dosificación de una vez diaria.<sup>112</sup> El tratamiento continuo con 20 mg/día por periodos de un año produce niveles sanguíneos similares a los observados cuando el estado estacionario es alcanzado por primera vez.<sup>110</sup>

Las concentraciones plasmáticas de la droga son proporcionales para las dosis de 10 y 20 mg, y generalmente alcanzan el pico durante las tres a cinco horas siguientes a su administración. Una sola dosis de 20 mg generalmente produce niveles plasmáticos pico de piroxicam de 1.5 a 2 mcg/ml, mientras que las concentraciones plasmáticas máximas de la droga, luego de la ingestión diaria repetida de 20 mg de piroxicam, usualmente se estabilizan en 3 a 8 mcg/ml. La mayoría de los pacientes se aproximan a los niveles plasmáticos de estado estable en 7 a 12 días.<sup>113</sup>

El tratamiento con un régimen de dosis de carga de 40 mg diarios por los dos primeros días seguidos por 20 mg diarios a partir de allí, permite que se logre un alto porcentaje de los niveles de estado estacionario (aproximadamente 76%) inmediatamente después de la segunda dosis. Los niveles de estado estacionario, el área bajo la curva y la vida media de eliminación son similares a los obtenidos luego de un régimen de dosis de 20 mg diarios.<sup>113</sup>

Un estudio comparativo de dosis múltiples de la biodisponibilidad de la forma inyectable en comparación con la cápsula oral ha mostrado que, luego de la administración intramuscular de Piroxicam, los niveles plasmáticos son significativamente mayores que los obtenidos luego de la ingestión de cápsulas durante los 45 minutos siguientes a la administración el primer día, durante 30 minutos el segundo día, y durante 15 minutos al séptimo día. Hay una bioequivalencia entre las dos formas de dosificación.<sup>114</sup>

Un estudio comparativo de dosis múltiples de la farmacocinética y la biodisponibilidad del Piroxicam DI con la cápsula oral, ha mostrado que, luego de la administración una vez al día durante 14 días, la media de los perfiles de la concentración plasmática media de Piroxicam versus el tiempo para las cápsulas y el Piroxicam DI fueron casi superpuestas. No hubo diferencias significativas entre los valores medios de la  $C_{max}$ , estado estacionario, los valores de la  $C_{min}$ , y los valores de la  $T_{1/2}$  o la  $T_{max}$ . Este estudio concluyó que el Piroxicam DI (forma de dosificación de rápida disolución) es bioequivalente a la cápsula luego de una dosificación una vez al día. Estudios de dosis única han demostrado la bioequivalencia cuando la tableta es tomada con o sin agua.

### **Metabolismo y Excreción**

Piroxicam es metabolizado extensamente, y menos del 5% de la dosis diaria es excretado en forma inalterada en la orina y las heces.<sup>112,115</sup> El metabolismo de Piroxicam es predominantemente mediado por la vía citocromo P450 CYP2C9 en el hígado.<sup>116</sup> Una vía metabólica importante es la hidroxilación del anillo piridil de la cadena lateral del Piroxicam, seguida por la conjugación con ácido glucurónico y la eliminación urinaria.<sup>115</sup> La vida media plasmática es aproximadamente de 50 horas en el hombre.<sup>112</sup>

Los pacientes que son o se sospecha que sean metabolizadores lentos del citocromo CYP2C9 basados en historia/experiencia con otros sustratos del citocromo CYP2C9 se les debería administrar piroxicam con precaución ya que ellos pueden tener niveles plasmáticos anormalmente altos, debido al reducido clearance metabólico (ver Sección **Advertencias y Precauciones especiales para su uso, Metabolizadores pobres de los sustratos del CYP2C9**).<sup>116</sup>

### **Farmacogenética:**

La actividad del CYP2C9 es menor en individuos que presentan polimorfismos genéticos como el CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3. Información limitada de dos reportes<sup>124,125,126</sup> publicados muestran que los sujetos con el heterocigoto CYP2C9\*1/\*2 (n=9), heterocigoto CYP2C9\*1/\*3 (n=9), y el homocigoto CYP2C9\*3/\*3 (n=1) muestran genotipos con 1.7-, 1.7-, y 5.3- veces mayores los niveles sistémicos, respectivamente, que los sujetos con el CYP2C9\*1/\*1 (n=17, genotipo metabolizador normal) luego de la administración de una dosis oral individual. El tiempo de vida media de eliminación para sujetos con genotipos CYP2C9\*1/\*3 (n=9) y CYP2C9\*3/\*3 (n=1) era 1.7- y 8.8- veces mayor que sujetos con CYP2C9\*1/\*1 (n=17).<sup>124,126</sup> Se estima que la frecuencia del genotipo homocigoto \*3/\*3 es de un 0% a un 5.7% en varios grupos étnicos.<sup>124,127</sup>

### **5.3 Datos de seguridad preclínica**

Se han realizado estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas, ratones, perros y monos, utilizando dosis que variaron de 0.3 mg/kg/día a 25 mg/kg/día. Esta última dosis es aproximadamente 90 veces el nivel de dosis recomendado en el humano. La única patología observada fue la asociada característicamente con la toxicología en animales de los agentes antiinflamatorios no esteroideos, es decir, necrosis papilar renal y lesiones gastrointestinales.<sup>117</sup> Con respecto a estas últimas, el mono probó ser bastante resistente a este efecto<sup>118</sup> y el perro fue inusualmente sensible.<sup>119</sup>

## **6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

- FELDENE SOLUCION INYECTABLE 40 mg/2 mL: Propilenglicol, etanol absoluto, nicotinamida, alcohol bencílico, fosfato de sodio monobásico, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyectables c.s.

### **6.2 Incompatibilidades**

La solución para uso intramuscular no debe ser mezclada con otras medicinas.

### **6.3 Periodo de Eficacia**

36 meses.

### **6.4 Condiciones de almacenamiento**

Almacenar a no más de 30 °C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Estuche de cartulina impreso que contiene ampollas de vidrio tipo I ámbar con solución inyectable.

**Documento de referencia utilizado para la actualización CDS Versión 13.0**

**Para mayor información, se puede contactar con:**

**Pfizer Chile S.A.**

**Depto. Médico.**

**Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes.**

**Telefono: 2-22412035**

## 7. REFERENCIAS

1. Pitts NE. Review of clinical trial experience with piroxicam. IXth European Congress of Rheumatology, Wiesbaden, Germany. 1979; 9:48-66.
2. Williams PL, Ansell BM, Bell A et al. Multicentre study of piroxicam versus naproxen in juvenile chronic arthritis. *BJ Rheumatol.* 1986; 25:67-71.
3. Garcia-Morteo O, Maldonada-Cocco JA, Cuttica R et al. Piroxicam in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Euro J Rheum Inflamm.* 1987; 8(1):49-53.
4. Romberg O. Comparison of Piroxicam with Indomethacin in Ankylosing Spondylitis. *Amer J Med.* 1982; 2:58-62.
5. Murphy JE. Piroxicam in the Treatment of Acute Gout. *J Int Med Res.* 1979;7:5 07-10.
6. Stravinski S. Piroxicam analgesia. *Postgrad Med.* 1982; 4:34-9.
7. Melzack R, Bentley KC and Jeans ME. Piroxicam versus acetaminophen and placebo for the relief of postoperative dental pain. *Curr Ther Res.* 1985; 37(6):1134-40.
8. Bagnoli et al. An open non-comparative study of the toleration and efficacy of piroxicam in patients aged 12 to 16 years with primary dysmenorrhea. Pfizer International, NY. 22 April 1986.
9. Rajtman M, Provenzano S, Verder O. Open non-comparative study of the tolerance and efficacy of piroxicam in patients between 12 and 16 years old with primary dysmenorrhea. *Medicina Internacional.* 1987; 4:97-110.
10. Feldene IRD for treatment of primary dysmenorrhea. July 1985.
11. Suzuyama Y, Tomita H, Komori M. Experience with use of the anti-inflammatory agent piroxicam on acute upper respiratory tract inflammation. *Gendai Igaku.* 1982; 14:1787.
12. Mori M, Honda N. Experience with the use of piroxicam on acute upper respiratory tract inflammation believed to be due to cold syndrome. *Medicine and Pharmacology.* 1982; 8:271-7.
13. Nakagawa S, Saito A, Tomigawa M. Clinical evaluation of non-steroidal analgesic anti-inflammatory agent piroxicam on acute upper respiratory tract inflammation. *Shindan to Shinyaku.* 1982; 19(7).
14. Odagiri T, Narisawa T. Clinical effects of piroxicam on acute upper respiratory tract inflammation. *Shinryo to Shinyaku.* 1982; 19(9):2435-40.
15. Koyama M, Nakagawa K. Experience with use of piroxicam on upper respiratory tract inflammation. Unpublished report.
16. Pfizer Inc Clinical Expert Report to support revisions to the Piroxicam CoreData Sheet, March 14, 2007 .
17. Bluestone RH. Safety and efficacy of piroxicam in the treatment of gout. *Amer J Med;* 2:66-9.
18. Edwards V, Wilson AA, Harwood HF et al. A Multicentre Comparison of Piroxicam and Indomethacin in Acute Soft Tissue Sports Injuries. *J Int Med Res.* 1984; 12:46-50.
19. Lacey PH, Dodd GD, Shannon DJ. A double-blind, placebo controlled study of piroxicam in the management of acute musculoskeletal disorders. *Eur J Rheum Inflamm.* 1984; 7:95-104.



20. Jain AK, McMahon FG, Ryan JR et al. Piroxicam, a novel analgesic in postpartum pain. *Euro J Rheum Inflamm.* 1978; 1:356-9.
21. Feldene Dispersible Tablets IRD. Distributed Nov. 1984.
22. Wiseman RL, Kilgour M. Intramuscular Piroxicam, a New Dosage Form, in the Treatment of Acute Musculoskeletal Disorders. *J Int Med Res.* 1985; 13:255-62.
23. Simon L. Low Back Pain. *Euro J Rheum Inflamm.* Vol 8, No. 1, 1987.
24. Piroxicam Suppositories IRD. June 1982. Vol 2 Summary pg. 12-14.
25. American Hospital Formulary Service. Drug Information. 1987. pg. 951-4.
26. Case reports received by Medical department.
27. FDA Proposed NSAID Package Insert Labeling Template 1 (Revised xx05).
28. Mitnick PD, Greenberg A, De Ore PB et al. Effects of two non-steroidal anti-inflammatory drugs, indomethacin and oxaprozin, on the kidney. *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 28(5):680-9.
29. Meisel AD. Clinical benefits and comparative safety of piroxicam. *Amer J Med.* 1986; 81(suppl 5B):15-21.
30. Bortnichak E and Sacks R. *Amer J Med.* 1986; 81:44-8.
31. Mitnick PD, Klein WJ. Piroxicam-induced renal disease. *Arch Intern Med.* 1984; 144:63-4.
32. Fraiss MA, Burgess ED, Mitchell LB. Piroxicam-induced renal failure and hyperkalemia. *Annals Intern Med.* 1983; 99(1):129-30.
33. Hobbs DC. Piroxicam Pharmacokinetics: Recent Clinical Results Relating Kinetics and Plasma Levels to Age, Sex, and Adverse Effects. *Amer J Med.* 1986; 81(Suppl 5B): 22-8.
34. Wiseman EH, Hobbs DC. Review of Pharmacokinetic Studies with Piroxicam. *Amer J Med.* 1982; 2: 9-17.
35. Mori M, Honda N. Experience with use of piroxicam on acute upper respiratory tract inflammation believed to be due to cold syndrome. *Medicine and Pharmacology.* 1982; 8:271-7.
36. Hobbs DC. Pharmacokinetics of Piroxicam in Man. *Eur J Rheum Inflamm.* 1983; 6:46-55.
37. Jacotot B. Interaction of piroxicam with oral anticoagulants. Proceedings IXth European Congress of Rheumatology. Academy Professional Information Services NY. 1978, 46-7.
38. Weintraub M, Case K, Kroening B et al. Effects of piroxicam on platelet aggregation. *Clin Pharmacol Ther.* 1978; 23:134-5.
39. Hobbs D, Towmey TM. Piroxicam Pharmacokinetics in Man: Aspirin and Antacid Interaction Studies. *J Clin Pharmacol.* 1979; 5-6:270-81.
40. The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. National Institute of Health publication No. 99-4080. 1997:1-64.
41. Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiology* 2002; 89 (suppl):18D-25D.
42. Morgan T, Anderson A. Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. *J Hypertension* 1993; 11 (suppl 5): 338S-339S.
43. Sturrock ND, Struthers AD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and angiotensin converting enzyme inhibitors: a commonly prescribed combination with variable effects on renal function. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35:343-348.

44. Jorgensen HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991 Jan; 31(1): 108-10.
45. Rau R. Interaction Study of Piroxicam with Digoxin. Proceedings of IXth European Congress of Rheumatology. Academy Professional Information Services NY. 1979; 9:41-46.
46. Kuhlmann J, Schirmer D. Resorption und renale Ausscheidung von Digitoxin nach einmaliger und reperiierter Gabe von Piroxicam. *Akt Rheumatol.* 1984; 9:145-8.
47. Mailhot et al. Pharmacotherapy. 1986; 6:112-117.
48. Freeman et al. Pharmacokinetic interactions between piroxicam and cimetidine in normal subjects. Final Report, June 1988.
49. Guentert TW, Defoin R & Mosberg H. The influence of cholestyramine on the elimination of tenoxicam and piroxicam. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1988; 34: 283-289.
50. Ferry DG, Gazeley LR, Busby WJ, et al. Enhanced elimination of piroxicam by administration of activated charcoal or cholestyramine. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 599-601.
51. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999; 340:1888-99.
52. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced
53. gastrointestinal complications. *J Rheumatol.* 1999; 26(suppl 56): 18-24.
54. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 115:787-96.
55. Harris KP, Jenkins D & Walls J: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclosporine: a potentially serious adverse interaction. *Transplantation* 1988; 46:598-599.
56. Branthwaite JP & Nicholls A: Cyclosporine and diclofenac interaction in rheumatoid arthritis (letter). *Lancet* 1991; 337:252.
57. Deray G, Le Hoang P, Aupetit B et al: Enhancement of cyclosporine A nephrotoxicity by diclofenac (letter). *Clin Nephrol* 1987; 27:213-214.
58. Kerry RJ, Owen G, Michaelson S. Possible toxic interaction between lithium and piroxicam. *The Lancet.* 1983; 2:418-9.
59. Daly H, Boyle J, Roberts C et al: Interaction between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1986; 1: 559.
60. Maiche AG: Acute renal failure due to concomitant action of methotrexate and indomethacin (letter). *Lancet* 1986; 1:1390.
61. Singh RR, Malaviya AN, Pandey JN et al: Fatal interaction between methotrexate and naproxen (letter). *Lancet* 1986; 1:1390.
62. Thyss A, Milano G, Kubar J et al: Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet* 1986; 1:256-258.
63. Sheiner PA, Mor E, Chodoff L et al: Acute renal failure associated with the use of ibuprofen in two liver transplant recipients on FK506. *Transplantation* 1994; 57:1132-113.
64. Perraud J, Stadler J, Kessedjian MJ. Reproductive studies with the anti-inflammatory agents, piroxicam. Modification of classical protocols. *Toxicology.* 1984; 30(1):59-63.

65. Carty TJ, Stevens JS, Lombardino JG et al. Piroxicam, a structurally novel anti-inflammatory compound. Mode of prostaglandin synthesis inhibition. *Prostaglandins*. 1980; 19(5):71-82.
66. Wiseman EH, Lombardino JG. Oxicams – A novel family of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Rheum Inflam*. 1981; 4(3):280-97.
67. Ostensen M et al. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988; 35:567-9.
68. Bianchine JR, Procter RR, Thomas FB. Piroxicam, aspirin, and gastrointestinal blood loss. *Clin Pharmacol Ther*. 1982; 32:247-52.70 Lee SH, Fawcett V, Preece JM. Aplastic anaemia associated with piroxicam. *The Lancet*. 1982; 1(8282):1186.
69. Hirsch, D. Piroxicam and Aseptic Meningitis. Safety Analysis Report. Pfizer, Inc. August 19, 2004.
70. Gastritis and Piroxicam. Pfizer Safety Report, October 15, 2001.
71. Hematemesis and Piroxicam. Pfizer Safety Report, October 15, 2001.
72. Melena and Piroxicam. Pfizer Safety Report, October 15, 2001.
73. Piroxicam and Pancreatitis. Response to the FDA Telefax memo of June 9, 1992. June 24, 1992.
74. Vomiting and Piroxicam. Pfizer Safety Report, October 15, 2001.
75. Lee SM, O'Brien CJ, Williams R. Subacute hepatic necrosis induced by piroxicam. *B Med J*. 1986; 293:540-1.
76. Pisko EJ, Rahman MA, Turner RA. Long-term efficacy and safety of piroxicam in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Ther Res*. 1980; 27:852-9.
77. Stern RS, Bigby M. An Expanded Profile of Cutaneous Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory. *JAMA*. 1984; 252:1433-7.
78. Sinclair ML. Severe cutaneous adverse events reported with concurrent use of piroxicam. Safety Analysis Report. Pfizer, Inc. October 17, 2005.
79. Sobel R. Cutaneous safety of piroxicam, mefenamic acid, and diclofenac: literature review. Pfizer, Inc. October 13, 2005.
80. Goebel KM, Mueller-Brodmann W. Reversible overt nephropathy with Henoch-Schonlein pupura due to piroxicam. *B Med J*. 1982; 284:311-2.
81. Guillaume J-C, Roujeau J-C et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome). *Arch Dermatol*. 1987; 123(9):1166-70.
82. Meyler's "Side Effects of Drugs." 1984 Tenth Edition. pg. 170-1.
83. Brosstard F. Laboratory safety in 1800 patients treated with piroxicam. The rheumatological disease process focus on piroxicam. *The Royal Society of Medicine*. 1983; 67:51-5.
84. Laufen H, Leitold M. The effect of activated charcoal on the bioavailability of piroxicam in man. *Intern J Clin Pharmacol Ther Tox*. 1986; 24:48-52.
85. Piroxicam. AHFS Drug Information. The American Society of Health- System Pharmacists, Inc. 2003 (page 9 of 16?).
86. Lombardino JG. Preclinical studies with piroxicam. Proceedings from Symposium: The management of rheumatic diseases; Excerpta Medica: Asia Pacific Congress Series No. 10, 1982.
87. Feldene IRD May 1978 Summary Vol. Pharmacology and Toxicology. pg. 4-5.
88. Strusberg A, Montroll H, Meirovich CI. Anti-prostaglandin and anti-inflammatory short-term efficacy of piroxicam in rheumatoid arthritis. *Eur J Rheum Inflam*. 1983; 6:41-45.

89. Kaplan HB, Edelson HS, Korchak HM et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents on human neutrophil functions *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Pharmacol.* 1984; 33(3):371-8.
90. Wiseman EH, Chang Y-H, Lombardino JG. Piroxicam, a novel anti-inflammatory agent. *Arzneim. Forsch.* 1976; 26(7):1300-3.
91. Scheinberg MA, Rueda HO, Matheus PC. The effect of piroxicam on neutrophil and monocyte-macrophage function. *Eur J Rheum Inflam.* 1983; 6:36-40.
92. Edelson HS, Kaplan HB, Korchak HM. Dissociation by piroxicam of degranulation and superoxide anion generation from decrements in chlortetracycline fluorescence of activated human neutrophils. *Biochem Biophys Res C.* 1982; 104:247-53.
93. Biemond P, Swaak AJG, Penders JMA et al. Superoxide production by polymorphonuclear leukocytes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: *in vivo* inhibition by antirheumatic drug piroxicam due to interference with the activation of the NADPH-oxidase. *Annals of Rheum Diseases.* 1986; 45(3):249-55.
94. Van Epps DE, Greive S, Potter J et al. Alterations in neutrophil superoxide production following piroxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 1987; 11(1):59-72.
95. De Zubiria RC, Charria A, Lobo Guerrero D. Clinical and Laboratory Changes Produced by Piroxicam in Rheumatoid Arthritis. *Eur J Rheum Inflam.* 1983; 6:56-62.
96. Goodwin JS, Ceuppens JL, Rodriguez MA. Administration of non-steroidal anti-inflammatory agents in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1983; 250:2485-8.
97. Forre O, Thoen J, Helgetveit K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis effects on clinical parameters and cellular immunity. *Inflammation.* 1984; supp to Vol 8:S109-13.
98. Brandt K. Effect of NSAIDs on normal and osteoarthritic cartilage. *Official Journal of the European League against Rheumatism.* 1987; XVI,2:8-10.
99. Brandt K. NSAIDs and their Effects on Articular Cartilage. *Official Journal of the European League against Rheumatism.* 1988; XVII,1:19-21.
100. Hess EV, Herman JH. Cartilage metabolism and anti-inflammatory drugs in osteoarthritis. *Amer J Med.* 1986; 81(Suppl 5B):36-43.
101. Herman JH, Appel AM, Hess EV. Modulation of cartilage destruction by select non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arth Rheum.* 1987; 30(3):257-65.
102. Sunshine A, Marrero I, McCormick et al. The analgesic efficacy of piroxicam, aspirin and placebo in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1985; 37(2):232.
103. Nelson SL, Bergman SA. Double-blind, parallel study of the efficacy and safety of piroxicam in the relief of postoperative pain following dental extraction. *Clin Pharmacol Ther.* 1986; 39(2):216.
104. Schwartz A, Zor U, Lindner HR. Primary dysmenorrhea, alleviation by an inhibitor of prostaglandin synthesis and action. *Obst and Gyn.* 1974; 44:709-12.
105. Wilhelmsson L, Jonsson K, Halling M et al. Piroxicam in the treatment of primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985; 64
106. Plantema F. Worldwide studies comparing piroxicam and naproxen. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1986; 138:15-17.

107. Serfaty D. A comparative crossover study of piroxicam vs. mefenamic acid and diclofenac in France. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1986; 138:19-20.
108. Schoog. Bioavailability of 20 mg piroxicam suppositories in human volunteers. Heinrich Mack Nachf. *Pharmakokinetik Chem – Pharm Fabrik*, Illertessen, Germany. April 20, 1982. p. 8.
109. Leitold, Laufen. Bioavailability of 10 mg piroxicam suppositories in human volunteers. Heinrich Mack Nachf. *Chem – Pharm Fabrik*, Illertessen, Germany. June 28, 1982. p. 13.
110. Hobbs DC. Pharmacokinetics of Piroxicam in Man. *Eur J Rheum Inflamm.* 1983; 6:46-55.
111. Ishizaki T, Nomura T, Abe Tohru. Pharmacokinetics of Piroxicam, a New Non-Steroidal Anti-inflammatory Agent, under Fasting and Postprandial States in Man. *J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.* 1979; 7:369- 81.
112. Hobbs DC. Piroxicam Pharmacokinetics: Recent Clinical Results Relating Kinetics and Plasma Levels to Age, Sex, and Adverse Effects. *Amer J Med.* 1986; 81(Suppl 5B):22-8.
113. Fourtillan and Dubourg, Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series, Number 7, April 1983.
114. Fourtillan JB. Pharmacokinetics of Intramuscular Piroxicam. *Eur J Rheum Inflamm.* 1987; 8:38-41.
115. Wiseman EH, Hobbs DC. Review of Pharmacokinetic Studies with Piroxicam. *Amer J Med.* 1982; 2:9-17.
116. A Clinical Overview to support a revision of the Piroxicam Core Data Sheet , September 2009.
117. Feldene IRD. May 1978. Vol II b, c and d.
118. Feldene IRD. May 1978. Vol II b, p. 502-610.
119. Feldene IRD. May 1978. Vol II b, p. 442-501.
120. Clinical Overview to support revision to the Piroxicam Oral, IM and Suppositories Core Data Sheet, (Decreased Fertility) June 2012.
121. Clinical Overview to support revision to the Piroxicam Oral, IM and Suppositories Core Data Sheet, (Spontaneous Abortion) June 2012.
122. Clinical Overview to support revision to the Piroxicam Oral, IM and Suppositories Core Data Sheet, (Section 4.8, Undesirable Effects) June 2012.
123. Clinical Overview to support revision to the Piroxicam Oral, IM and Suppositories Core Data Sheet Sept 2012.
124. Clinical Overview to support revision to Piroxicam Oral, IM and Suppositories Core Data Sheet (GI bleeding and CYP2C9\*3/\*3 update) May 2013.
125. Perini JA. Influence of CYP2C9 genotypes on the pharmacokinetics and Pharmacodynamics of piroxicam. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:362-9.
126. Perini JA, Suarez-Kurtz G. Impact of CYP2C9\*3/\*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80:549-51.
127. Zhou S, Zhou Z, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology* 2010; 278:165-88.
128. Pfizer Inc. Clinical Overview to support Benzyl alcohol excipient restrictions for multiple products August 2013.

129. Clinical Overview to support the addition of drug interactions in sections 4.4 and/or 4.5 of the Core Data Sheet and Reference Safety Document June 2014.
130. Clinical Overview to support updates to sections 4.4, 4.5, and 4.8 of the Core Data Sheet July 2014.
131. Clinical Overview to support Benzyl alcohol excipient warning update to support multiple products CDSs October 2015.
132. Clinical Overview to support the addition of cardiovascular warnings in Section 4.4 of the Core Data Sheets/Pfizer Reference Labels, November 2016.
133. Clinical Overview to support the addition of alcohol use gastrointestinal (GI) risk in section 4.4 of the Core Data Sheets/Pfizer Reference Labels, November 2016.
134. Clinical Overview to support update to pregnancy section of the Core Data Sheets, October 2016.
135. Clinical Overview to support the addition of Oligohydramnios Risk in Pregnancy Section of the Core Data Sheets/Pfizer Reference Labels, November 2016.