1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BREXINE 20 mg TABLETTEN
BREXINE-DRYFIZ 20 mg BRUISTABLETTEN

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

BREXINE 20 mg TABLETTEN
Bevat per tablet 191,2 mg Piroxicam-β-cyclodextrine (equiv. 20,0 mg piroxicamum)
Hulpstoffen met bekend effect: bevat 102,8 mg lactose monohydraat.

BREXINE-DRYFIZ 20 mg BRUISTABLETTEN
Bevat per bruistablet 191,2 mg Piroxicam-β-cyclodextrine (equiv. 20,0 mg piroxicamum)
Hulpstoffen met bekend effect: bevat 208,8 mg lactose monohydraat, 15,0 mg aspartaam en 50,0 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

BREXINE 20 mg TABLETTEN:
Lichtgele hexagonale (zeszijdige) gleuftabletten voor oraal gebruik

BREXINE-DRYFIZ 20 mg BRUISTABLETTEN:
Lichtgele, deelbare bruistabletten voor oraal gebruik

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Brexine en Brexine-Dryfiz zijn geïndiceerd voor de symptomatische verlichting van osteoartritis, reumatoïde artritis of spondylitis ankylopoetica.
Vanwege het veiligheidsprofiel (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4) is piroxicam geen eerstelijnsoptie mocht een NSAID geïndiceerd zijn.
De beslissing om Brexine of Brexine-Dryfiz voor te schrijven dient genomen te worden op basis van een evaluatie van de algemene risico's van de individuele patiënt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Brexine en Brexine-Dryfiz zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het voorschijven van piroxicam dient te gebeuren door artsen met ervaring in de diagnostische evaluatie en behandeling van patiënten met inflammatoire of degeneratieve reumatische aandoeningen.
Bijwerkingen kunnen geminimaliseerd worden door de minimale werkzame dosis te geven gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen. Het voordeel en de verdraagbaarheid van de behandeling moeten binnen 14 dagen worden gecontroleerd.
Indien het voortzetten van de behandeling noodzakelijk wordt geacht, dient dit gepaard te gaan met veelvuldige controles.
Aangezien piroxicam in verband is gebracht met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties, dient de mogelijke noodzaak van een combinatietherapie met gastroprotectieve agentia (bv. misoprostol of protonpompremmers) zorgvuldig te worden overwogen, in het bijzonder bij oudere patiënten.

Dosering:
Als aanvangsdosis ½ - 1 tablet van 20 mg of ½ - 1 bruistablet (= 10 - 20 mg piroxicam) in één enkele dagdosis.
De maximum aanbevolen dagdosis is 20 mg.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Brexine bij kinderen in de leeftijd van 0-16 jaar is niet vastgesteld.
Er is geen relevante toepassing van Brexine bij kinderen in de leeftijd van 0-16 jaar voor de indicatie van symptomatische verlichting van artrose, reumatoïde artritis of ankyloserende spondylitis.
De aanbevolen doseringen voor kinderen ouder dan 16 jaar zijn dezelfde als die voor volwassenen.

Oudere patiënten
Bij bejaarde patiënten is het aan te bevelen de laagst mogelijke dosering te gebruiken en te vermijden de behandeling voort te zetten na verdwijnen of na milderen van de inflammatoire of pijnlijke symptomen, of bij ernstige gastro-intestinale complicaties (zie rubriek 4.4).
BREXINE en BREXINE-DRYFIZ mag niet gebruikt worden bij patiënten ouder dan 80 jaar.

Wijze van toediening:
BREXINE 20 mg TABLETTEN: inslikken met wat water.
BREXINE-DRYFIZ 20 mg BRUISTABLETTEN: oplossen in water.

4.3 Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van maagdarmzweren, -bloedingen of – perforaties.
- Voorgeschiedenis van maagdarmstelselaandoeningen die mensen vatbaar maken voor bloedingsaandoeningen, zoals ulceratieve colitis, ziekte van Crohn, maagdarmkanker of diverticulitis.
- Patiënten met een actieve maagdarmzweer, inflammatoire maagdarmaandoening of maagdarmbloedingen of antecedenten van recidiverend ulcus.
- Concomitant gebruik met andere NSAID's, met inbegrip van COX-2 selectieve NSAID's en acetylsalicylzuur in analgetische doses. Zie ook rubriek 4.5.
- Concomitant gebruik met antistollingsmiddelen. Zie ook rubriek 4.4 en 4.5.
- Voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie op eender welk geneesmiddel, vooral huidreacties zoals erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voorgeschiedenis van een huidreactie (ongeacht de ernst) op piroxicam, andere NSAID's en andere geneesmiddelen.
- BREXINE noch BREXINE-DRYFIZ toedienen aan patiënten bij wie toediening van aspirine of andere NSAID’s symptomen van astma, rhinitis of angioneurotisch oedeem veroorzaakt heeft.
- Ernstig hartfalen.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige renale insufficiëntie.
- Behandeling van perioperatieve pijn in het kader van een coronaire bypassoperatie (CABG).
- Tijdens het eerste en derde trimester van de zwangerschap.
- Vanwege de aanwezigheid van de zoetstof aspartaam in de bruistabletten, mag deze vorm niet worden gebruikt bij patiënten met fenylketonurie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen geminimaliseerd worden door de minimale werkzame dosis te gebruiken gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen.
Het klinische voordeel en de verdraagbaarheid dienen regelmatig opnieuw geëvalueerd te worden en de behandeling moet onmiddellijk stopgezet worden vanaf het eerste optreden van huidreacties of relevante gastro-intestinale voorvallen.

Gastro-intestinale (GI) effecten, risico van GI ulceratie, bloeding en perforatie.
NSAID's, met inbegrip van piroxicam, kunnen ernstige gastro-intestinale voorvallen veroorzaken, met inbegrip van bloeding, ulceratie, en perforatie van de maag, de dunne darm of de dikke darm, die fataal kunnen zijn. Deze ernstige ongewenste voorvallen kunnen eender wanneer voorkomen, met of zonder waarschuwingssymptomen, bij patiënten die worden behandeld met NSAID's.
Blootstelling aan NSAID's gedurende korte of lange termijn gaat gepaard met een verhoogd risico op ernstige GI voorvallen. Aanwijzingen afkomstig van observationele studies suggereren dat piroxicam in verband kan worden gebracht met een hoog risico op ernstige maagdarmtoxiciteit, in vergelijking met andere NSAID's.
Patiënten met significante risicofactoren voor ernstige GI voorvallen dienen pas na een zorgvuldig afwegen van de omstandigheden met piroxicam te worden behandeld (zie rubrieken 4.3 en verder).
De mogelijke noodzaak van een combinatietherapie met gastroprotectieve agentia (bv. misoprostol of protonpompremmers) dient zorgvuldig te worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Ernstige GI complicaties
Identificatie van risicopersonen
Het risico op het ontstaan van ernstige GI complicaties neemt toe met de leeftijd. Een leeftijd ouder dan 70 jaar wordt in verband gebracht met een hoog risico op complicaties. Toediening aan patiënten ouder dan 80 jaar dient te worden vermeden.
Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met orale corticosteroïden, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of plaatjesaggregatieremmers zoals laaggedoseerd acetylsalicylzuur vertonen een verhoogd risico op ernstige GI complicaties (zie hieronder en rubriek 4.3 en 4.5). Evenals met andere NSAID's moet het gebruik van piroxicam in combinatie met protectieve agentia (bv. misoprostol of protonpompremmers) overwogen worden voor deze risicopatiënten.
Patiënten en artsen dienen alert te zijn op tekens en symptomen van GI ulceratie en/of bloedingen gedurende behandeling met piroxicam. Aan de patiënten dient gevraagd te worden om alle nieuwe of ongebruikelijke abdominale symptomen gedurende de behandeling te melden. Indien een gastro-intestinale complicatie gedurende de behandeling vermoed wordt, moet piroxicam onmiddellijk worden stopgezet en dient men een bijkomende klinische evaluatie en behandeling te overwegen.

Huidreacties
Levensbedreigende huidreacties (Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld in samenhang met het gebruik van piroxicam.
Patiënten moeten worden geadviseerd over de tekenen en symptomen en moeten nauwlettend worden opgevolgd voor huidreacties. Het grootste

risico op het optreden van SJS of TEN is in de eerste weken van de behandeling.
Als er zich symptomen of tekenen van SJS of TEN (bijv. progressieve huidreactie vaak met blaren of slijmvliesletsels) voordoen, dient de piroxicam behandeling te worden stopgezet.
De beste resultaten bij de behandeling van SJS en TEN worden behaald bij een vroege diagnose en onmiddellijke stopzetting van eender welk verdacht geneesmiddel. Een vroege stopzetting hangt samen met een betere prognose.
Als de patiënt SJS of TEN heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van piroxicam, mag het gebruik van piroxicam nooit opnieuw worden opgestart bij deze patiënt.
Gevallen van fixed-drug eruption (FDE) zijn gemeld met piroxicam. Piroxicam dient niet opnieuw te worden geïntroduceerd bij patiënten met een geschiedenis van piroxicam-gerelateerde FDE. Er kunnen mogelijke kruisreacties optreden met andere oxicams.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten
Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAIDs.
Daarom moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid om congestief hartfalen bij oudere patiënten of die met een gecompromitteerde hartfunctie te voorkomen.
Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico hierop uit te sluiten voor piroxicam. Patiënten met hypertensie, die niet onder controle is, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën, en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met piroxicam na zorgvuldige overweging. Dezelfde overweging dient gemaakt te worden voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

Zoals alle NSAID's kan piroxicam het begin van een nieuwe hypertensie of de verslechtering van een bestaande hypertensie veroorzaken. Beide aandoeningen kunnen het risico van cardiovasculaire voorvallen verhogen. NSAID's, met inbegrip van piroxicam, moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met hypertensie. De bloeddruk moet gedurende het instellen en tijdens de therapie met piroxicam nauwkeurig gecontroleerd worden.

Renale effecten
In zeldzame gevallen kunnen de NSAID's een acute interstitiële nefritis, glomerulonefritis, papilnecrose en nefrotisch syndroom veroorzaken. De inhiberende werking van de NSAID's op de synthese van de renale prostaglandinen is verantwoordelijk voor de vermindering van de nierfunctie die in bepaalde omstandigheden waargenomen wordt, vooral wanneer de nierdoorbloeding reeds aangetast is, zoals bij een ernstige hartdecompensatie, dehydratatie, nefrotisch syndroom, levercirrose, of reeds bestaand nierlijden. Bij deze patiënten kan de toediening van een NSAID leiden tot bewezen nierfalen, waarbij stoppen met de NSAID-behandeling doorgaans zorgt voor herstel van de situatie.
Bij ernstig uitgedroogde patiënten moet voorzichtig te werk worden gegaan bij het instellen van de behandeling met piroxicam. Ook bij patiënten met een nierziekte is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.3).
Piroxicam en zijn biotransformatieproducten worden voor een belangrijk deel uitgescheiden via de nieren. Daarom moeten bij patiënten met renaal falen lagere doses piroxicam worden overwogen en moeten zij van nabij worden opgevolgd (zie rubrieken 4.3 en 5.2)

Hepatische effecten
Piroxicam kan hepatitis en geelzucht met fatale afloop veroorzaken. Hoewel dergelijke reacties zelden voorkomen, moet de behandeling met piroxicam worden afgebroken als de resultaten van de leverfunctietesten abnormaal blijven of verergeren, als zich klinische verschijnselen en symptomen van een leveraandoening ontwikkelen of als zich systemische symptomen voordoen (eosinofilie, rash, enz.).

Oogaandoeningen
Omdat gemeld werd dat NSAID's oogaandoeningen kunnen veroorzaken, is het aanbevolen een grondig oftalmologisch onderzoek te laten uitvoeren bij patiënten die tijdens de therapie met piroxicam visusstoornissen vertonen.

Gebruik in combinatie met antistollingsmiddelen
Concomitant gebruik van NSAID's, waaronder piroxicam, met orale antistollingsmiddelen verhoogt het risico op maagdarmbloedingen en andere bloedingen, en moet daarom worden vermeden. Onder de orale antistollingsmiddelen vallen stoffen als warfarine/cumarine en nieuwe orale antistollingsmiddelen (bijv. apaxiban, dabigatran, rivaroxaban). Bij patiënten die een antistollingsmiddel van het warfarine-/cumarinetype gebruiken, moet de antistolling/INR worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Algemeen
Het verdient aanbeveling om bij toediening van piroxicam aan patiënten met lever- of nierafwijkingen in de anamnese de lever- of nierfunctie periodiek te controleren. Een regelmatige controle van deze functies tijdens de behandeling is bijzonder geïndiceerd bij bejaarde patiënten die vaak een progressieve vermindering van deze functies met de leeftijd vertonen (zie "Renale/Hepatische effecten" hierboven).

Trage metabolisatoren van CYP2C9-substraten
Piroxicam dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten van wie op basis van antecedenten/ervaringen met andere CYP2C9-substraten bekend is of vermoed wordt dat ze trage metabolisatoren van CYP2C9 zijn, aangezien er bij hen mogelijk sprake is van abnormaal verhoogde plasmaconcentraties als gevolg van een verminderde metabole klaring (zie rubriek 5.2).

Andere
Bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met een NSAID en een angiotensine-II-receptorantagonist, wordt een regelmatige controle van de nierfunctie aangeraden, voornamelijk in het geval van ouderen, van patiënten met een nierinsufficiëntie en in alle omstandigheden waarbij het renale plasmadebiet verminderd is: dehydratatie, natriumtekort, inname van diuretica en ernstige hartdecompensatie.

Piroxicam, zoals andere niet-steroïde anti-inflammatoire stoffen, vermindert de plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Met deze werking moet rekening worden gehouden bij het meten van de bloedingstijd. Piroxicam dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in geval van reeds bestaande coagulatiestoornissen.

NSAID's kunnen, door hun antipyretisch effect, de symptomen van sommige infectieziekten maskeren waardoor de diagnose en de aangepaste behandeling ervan vertraagd wordt.

Het gebruik van piroxicam kan de vruchtbaarheid bij vrouwen schaden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die plannen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijkheden hebben om zwanger te worden of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, zou de onthouding van piroxicam moeten overwogen worden.

Hulpstoffen
BREXINE-DRYFIZ 20 mg BRUISTABLETTEN
Voor Lactose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Voor Natrium: Dit middel bevat 50 mg natrium per bruistablet. Dit komt overeen met 2,5 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid van 2 g natrium in de voeding voor een volwassene.
Voor Aspartaam: BREXINE-DRYFIZ bevat aspartaam als zoetmiddel dat een bron is van fenylalanine. Dit kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.

BREXINE 20 mg TABLETTEN
Voor lactose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Voor Natrium: Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Acetylsalicylzuur en andere NSAID's: Evenals met andere NSAID's moet het gebruik van piroxicam samen met acetylsalicylzuur of het concomitante gebruik van andere NSAID's, met inbegrip van andere formuleringen van piroxicam, vermeden worden, aangezien er onvoldoende gegevens bestaan die aantonen dat dergelijke combinaties een grotere verbetering teweegbrengen dan deze die bereikt wordt met piroxicam alleen; bovendien wordt de kans op ongewenste reacties erdoor vergroot (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
Humane studies toonden aan dat gelijktijdig gebruik van piroxicam en acetylsalicylzuur de plasmaconcentraties van piroxicam vermindert tot ongeveer 80% van de normale waarde (zie rubriek 4.3).
Piroxicam interfereert met de antiplaatjeswerking van aspirine in een lage dosis en kan dus interfereren met de profylactische behandeling met aspirine bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.

Corticosteroïden: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).

Antistollingsmiddelen: NSAID's, met inbegrip van piroxicam, kunnen de effecten van antistollingsmiddelen, zoals warfarine, vergroten. De antiplaatjesaggregerende werking van de NSAID's, en dus van piroxicam, kan bij combinatie met antistollingsmiddelen van het cumarinetype een verhoogd risico op bloedingen met zich meebrengen, meer bepaald in het geval van letsels van het maagdarmslijmvlies. Daarom moet het concomitante gebruik van piroxicam met antistollingsmiddelen zoals warfarine vermeden worden (zie rubriek 4.3).

Anti-trombotica en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): verhoogd risico op maagdarmbloeding (zie rubriek 4.4).

Lithium en andere substanties gebonden aan deze eiwitten: Piroxicam wordt in sterke mate aan de serumeiwitten gebonden en men zou derhalve kunnen verwachten dat het andere eiwitgebonden stoffen uit deze binding verdringt. De arts dient bijgevolg nauw toezicht te houden op patiënten die worden behandeld met sterk eiwitgebonden middelen voor wie de toediening van piroxicam een doseringsaanpassing zou kunnen nodig maken.
Zoals andere niet-steroïdale anti-inflammatoire stoffen kan piroxicam het evenwichtspunt (steady state) van de lithiumconcentraties in het serum verhogen. Het is derhalve aanbevolen dat deze concentraties goed worden bepaald wanneer de behandeling met piroxicam wordt ingesteld, aangepast of stopgezet.

Antihypertensiva, inclusief diuretica, angiotensine-converting enzyme (ACE) inhibitoren en angiotensine receptor blokkers (AIIA) en bèta-blokkers:
NSAID's kunnen de werkzaamheid van diuretica en andere antihypertensiva, waaronder ACE-remmers, AIIA en bèta-blokkers, verminderen. De NSAID's kunnen natriumretentie en oedemen veroorzaken en derhalve de doeltreffendheid van een antihypertensieve behandeling verminderen; ze interfereren met het natriuretisch effect van de diuretica, voornamelijk de lisdiuretica.
Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of AIIA en/of een diureticum met een remmer van de cyclo-oxygenase de nierfunctie verslechteren en dus leiden tot
acuut nierfalen, meestal reversibel.
Het optreden van deze interacties moet worden overwogen bij patiënten die piroxicam in combinatie met een ACE-remmer of AIIA en/of een diureticum nemen. Deze geneesmiddelen moeten daarom met voorzichtigheid gelijktijdig worden toegediend, vooral bij oudere patiënten. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en de noodzaak tot controle van de nierfunctie moet worden beoordeeld aan het begin van de gecombineerde therapie en daarna op periodieke basis gedurende de hele therapie.

Piroxicam kan de werkzaamheid van diuretica en waarschijnlijk, van antihypertensieve geneesmiddelen verminderen. In geval van gelijktijdige toediening met kaliumbevattende geneesmiddelen, of kaliumsparende diuretica, is er een bijkomend risico op een stijging van de serumkaliumspiegels (hyperkaliëmie).

Ciclosporine en tacrolimus: mogelijks verhoogd risico op nefrotoxiciteit wanneer NSAID's samen worden toegediend met ciclosporine of tacrolimus. De nierfunctie moet worden gecontroleerd indien piroxicam samen met potentieel nefrotoxische geneesmiddelen wordt toegediend.

Antacida: Gelijktijdige toediening van antacida beïnvloedt de bloedspiegels van piroxicam niet.

Digoxine of digitoxine: de gelijktijdige toediening van digoxine of digitoxine beïnvloedt noch de bloedspiegels van piroxicam noch die van digoxine of digitoxine.

Cimetidine: de resultaten van twee verschillende studies tonen aan dat de absorptie van piroxicam lichtjes verhoogd wordt na toediening van cimetidine, evenwel zonder wijziging van de uitscheidingsparameters. Bij toediening van cimetidine nemen de oppervlakte onder de curve (0 tot 120 uren) en de piekconcentraties van piroxicam toe met ongeveer 13 tot 15 procent. De eliminatieconstanten en de serumhalfwaardetijd vertonen geen significante verschillen. De geringe toename van absorptie, hoewel significant, schijnt klinisch geen betekenis te hebben.

Colestyramine: colestyramine bleek de orale klaring te verhogen en de halfwaardetijd van piroxicam te verminderen. Om deze interactie te minimaliseren, is het verstandig om piroxicam minstens 2 uur voor of 6 uur na colestyramine toe te dienen.

Methotrexaat: Als methotrexaat gelijktijdig met een NSAID, met inbegrip van piroxicam, wordt toegediend, kan de NSAID de eliminatie van methotrexaat verminderen, wat een verhoging van de plasmaconcentraties van methotrexaat teweeg kan brengen. Dit kan leiden tot een toxiciteit van methotrexaat (leukopenie, trombocytopenie, anemie, nefrotoxiciteit en slijmvliesulceraties). Er zijn voorzorgsmaatregelen nodig, vooral bij patiënten die hoge doses van methotrexaat krijgen. De patiënten moeten het voorwerp uitmaken van een nauw toezicht indien een concomitante toediening van deze twee producten noodzakelijk is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
Uitgaande van het werkingsmechanisme, kan het gebruik van NSAID's, inclusief piroxicam, leiden tot vertraging of uitblijven van de ruptuur van de ovariële follikels, hetgeen kan geassocieerd worden met een omkeerbaar verminderde vruchtbaarheid bij sommige vrouwen. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient het stoppen van NSAID's, inclusief piroxicam, te worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Uit dierenonderzoek is reproductietoxiciteit gebleken.

Zwangerschap
Het gebruik van Brexine gedurende de zwangerschap is niet aanbevolen. Brexine is gecontra-indiceerd in het eerste en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

De inhibitie van de prostaglandine synthese kan een schadelijk effect hebben op het verloop van de zwangerschap en/of embryonale/foetale ontwikkeling. Epidemiologische studies tonen een verhoogd risico op abortie, cardiovasculaire malformaties en gastroschisis aan, na het gebruik van inhibitoren van de prostaglandine synthese vroeg in de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformaties nam toe van minder dan 1% naar ongeveer 1,5%. Men vermoedt dat het risico verhoogt met de dosering en duur van de behandeling.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van piroxicam leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Bovendien zijn er meldingen van ductus arteriosus vernauwing na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag piroxicam niet worden toegediend in het tweede trimester van de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien piroxicam wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan piroxicam worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en ductus arteriosus vernauwing uit te voeren. De behandeling met piroxicam moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden, verhoogd bloedingsrisico op het einde van de bevalling;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Bij gebruik aan het einde van de zwangerschap kan de inhibitie van de synthese en de vrijzetting van prostaglandinen het risico op dystocie verhogen.

Piroxicam is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie de rubriek 4.3).

Borstvoeding
De aanwezigheid van piroxicam werd in de moedermelk bepaald na behandelingsperioden van korte en lange duur (52 dagen). Piroxicam passeert in de moedermelk in concentraties gelijk aan ongeveer 1 tot 3% van de plasmaspiegel van de moeder. Piroxicam hoopt zich in de moedermelk niet op in samenhang met de plasmaconcentratie tijdens de behandelingsperiode.
Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar over de effecten van piroxicam bij neonati/zuigelingen. Er moet worden beslist om ofwel op te houden met borstvoeding, ofwel de behandeling met Piroxicam te onderbreken of ervan af te zien, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind ten opzichte van het voordeel van behandeling voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De patiënt wijzen op het mogelijk optreden van duizeligheid, vertigo, slaperigheid of eventuele visusstoornissen. Daardoor kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om activiteiten dewelke snelle reflexen vereisen (zoals het bedienen van machines) beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Klinische studies en epidemiologische gegevens tonen aan dat het gebruik van bepaalde NSAID's (voornamelijk in hoge doseringen en bij langdurige behandeling) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombose (bijv. hartaanval en beroerte) (zie rubriek 4.4).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Peptisch ulcer, perforatie of gastro-intestinale bloeding, soms fataal, kunnen optreden, in het bijzonder bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, ulceratieve stomatitis, abdominale pijn, melaena, haematemesis, verergeren van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld na toediening van NSAID's.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen werden gerangschikt volgens systeemorgaanklasse en voorkeursterm, gebruik makend van de MedDRA frequentie conventie. De frequentie van de bijwerkingen wordt gedefinieerd overeenkomstig de volgende afspraak: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Systeemorgaanklasse	**Bijwerking**	**Frequentie**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Vaak
	Aplastische anemie, hemolytische anemie, trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie, pancytopenie	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Serumziekte, anaphylaxie	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Vaak
	Vochtretentie	Niet bekend
Psychische stoornissen	Depressie, abnormale dromen, hallucinaties, slapeloosheid, verwarde staat, stemmingsveranderingen, nervositeit	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid, slaperigheid	Soms
	Aseptische meningitis, beven	Niet bekend
Oogaandoeningen	Wazig zicht	Soms
	Oogirritaties, gezwollen oogleden	Niet bekend
Evenwichts- en ooraandoeningen	Vertigo, tinnitus	Vaak
	Doofheid	Niet bekend
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
	Hartfalen	Niet bekend
Vaataandoeningen	Vasculitis	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchospasme, bloedneus	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominaal ongemak, buikpijn, constipatie, diarree, maaglast of –pijn, flatulentie, misselijkheid, braken, dyspepsie	Vaak
	Stomatitis	Soms
	Gastritis, gastrointestinale bloeding, maagdarmperforatie, melaena, haematemesis, peptisch ulcer, pancreatitis	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Geelzucht, hepatitis	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag, jeuk	Soms

	Ernstige cutane bijwerkingen: Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Fotosensitiviteitsreactie, urticaria, angioedeem, niet-trombocytopenische purpura	Zelden
	Alopecie, exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, vesiculobulleuze reacties, fixed-drug eruption (zie rubriek 4.4)	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Interstitiële nefritis, renale papillaire necrose, nefrotisch syndroom, nierfalen	Zelden
	Glomerulonefritis	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Verminderde vrouwelijke fertiliteit	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem	Zelden
	Malaise, vermoeidheid	Niet bekend
Onderzoeken	Transaminases verhoogd, gewichtstoename, positieve antinucleaire antilichamen, hemoglobine verhoogd, hematocriet verlaagd, wijzigingen van het bloedbeeld	Niet bekend

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

MadouWebsite: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

In geval van overdosering kunnen digestieve en neurologische symptomen verwacht worden.
Op een reeks van 16 patiënten die een te hoge dosis piroxicam ingenomen hadden, hebben 13 patiënten, waaronder 5 kinderen, geen symptomen getoond na het innemen van 300 à 400 mg; 2 patiënten klaagden over vertigo en visusstoornissen na een inname van 200 tot 300 mg; 1 patiënt bleef gedurende 1 uur in comateuze toestand na een dosis van 600 mg; de patiënt herstelde volledig binnen de 24 uur.
De orale toediening van actieve kool kan de resorptie van piroxicam verminderen, hierdoor wordt de biologische beschikbaarheid met ongeveer 40% verminderd.
In geval van intoxicatie dient een symptomatische behandeling te worden ingesteld. In geval van coma moet speciale aandacht geschonken worden aan de ondersteuning van de vitale functies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-inflammatoire en antireumatische producten, niet steroïden
ATC-code: M01AC01

BREXINE en BREXINE-DRYFIZ zijn niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca waarvan het actieve bestanddeel, piroxicam-ß-cyclodextrine, een moleculair inclusiecomplex is van piroxicam en ß-cyclodextrine in een stoechiometrische verhouding van 1: 2,5.

ß-cyclodextrine is een niet reduceerbaar, wateroplosbaar oligosaccharide bestaande uit 7 eenheden glucopyranose en wordt verkregen uit zetmeel door een enzymatische omzetting. Door zijn ruimtelijke ringvormige structuur vormt ß-cyclodextrine een centrale apolaire holte met een interne diameter van ongeveer 6 Å waarin piroxicam vervlochten is. Hieruit volgt dat de wateroplosbaarheid van het piroxicam-cyclodextrine complex 40 maal groter is dan die van het gewone piroxicam.

In het gastro-intestinale milieu komt piroxicam uit BREXINE en BREXINE-DRYFIZ vrij waarna het na opname in de algemene bloedsomloop zijn analgetische, antipyretische en anti-inflammatoire activiteit kan uitoefenen.

Deze activiteiten zijn vooral gebonden aan een inhibitie van de biosynthese en de vrijlating van prostaglandinen in de perifere weefsels. Ze zijn niet te wijten aan een stimulatie van de hypofyso-suprarenale as. Studies in vitro en in vivo suggereren dat piroxicam eveneens andere effecten uitoefent zoals een inhibitie van de migratie der granulocyten en monocyten naar de ontstekingshaarden, van de productie van superoxide anionen of van het vrijmaken van lysosomiale enzymen door de neutrofielen.

Bij gezonde vrijwilligers waarbij de tandpulpa wordt gestimuleerd, veroorzaken BREXINE en BREXINE-DRYFIZ, dankzij hun snelle absorptie (zie Farmacokinetische eigenschappen) een significante analgesie vanaf de 30ste minuut na de toediening. Bij patiënten die lijden aan osteoarticulaire of musculoskeletale stoornissen wordt eveneens een snelle vermindering van de pijn waargenomen.

BREXINE en BREXINE-DRYFIZ vertonen dezelfde systemische effecten op het maagdarmsysteem als de andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen. Niettemin wijzen gastroscopische onderzoeken en studies met radioactief chroom op occult bloedverlies uit dat BREXINE en BREXINE-DRYFIZ een goede lokale tolerantie vertonen. Deze eigenschap kan verklaard worden door de verminderde contacttijd van de actieve molecule met de gastro-intestinale mucosa (zie Farmacokinetische eigenschappen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

BREXINE en BREXINE-DRYFIZ laten hun actief bestanddeel onder moleculaire vorm vrij. Er ontstaat een dynamisch evenwicht tussen vrij piroxicam en piroxicam in de gecomplexeerde vorm. Dit evenwicht verschuift steeds in de richting van de vrije vorm, die alleen voor absorptie in aanmerking komt. Het gevolg hiervan is dat de gastro-intestinale absorptie van piroxicam afkomstig uit BREXINE of BREXINE-DRYFIZ bijzonder snel is; bij gezonde vrijwilligers bedraagt de absorptie halfwaardetijd slechts 0,15 uur. De maximale piroxicam plasmaconcentratie (C_{max}) wordt binnen 30 tot 60 minuten bereikt.
ß-cyclodextrine wordt in de darm in acyclische maltodextrines, maltose en glucose, afgebroken zonder zelf als zodanig in de algemene bloedsomloop over te gaan.
Na toediening van BREXINE of BREXINE-DRYFIZ werd onveranderd ß-cyclodextrine noch in het bloed, noch in de urine teruggevonden.

De oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve (AUC) en de gemiddelde verblijftijd in het lichaam (MRT) van piroxicam na toediening van BREXINE en BREXINE-DRYFIZ zijn gelijk aan die bekomen na toediening van gewoon piroxicam.
Ook de eliminatiehalfwaardetijd (t ½), ongeveer 50 uur, is vergelijkbaar voor beide formuleringen.

Hieruit blijkt dat de inclusie van piroxicam in ß-cyclodextrine geen invloed heeft op de biologische beschikbaarheid van piroxicam.

Piroxicam is in het bloed voor 99 % gebonden aan plasma-eiwitten en wordt voornamelijk via hydroxylering van de pyridinekern omgezet in 5'-hydroxypiroxicam.
Minder dan 5% van de toegediende dosis piroxicam wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

De urinaire excretie van 5'-hydroxypiroxicam na een éénmalige toediening van BREXINE of BREXINE-DRYFIZ bedraagt na 120 uur ongeveer 10 % van de toegediende dosis. Na herhaalde toediening van BREXINE of BREXINE-DRYFIZ stijgt de excretie tot ongeveer 20 %.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

BREXINE 20 mg TABLETTEN
Lactose monohydraat - Natriumcarboxymethylzetmeel – Pregelifiëerd zetmeel – Crospovidone – Colloïdaal silicium – Magnesiumstearaat.

BREXINE-DRYFIZ 20 mg BRUISTABLETTEN
Lactose monohydraat – Natrium glycine carbonaat – Fumaarzuur – Aspartaam - Macrogol 6000 – Citroen aroma.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

BREXINE 20 mg TABLETTEN:
3 jaar

BREXINE-DRYFIZ 20 mg BRUISTABLETTEN:
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

BREXINE 20 mg TABLETTEN
Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

BREXINE-DRYFIZ 20 mg BRUISTABLETTEN
Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

BREXINE 20 mg TABLETTEN: verpakking van 30 en 60 tabletten in blisterverpakking PVC/PVDC//Alu/PVDC

BREXINE-DRYFIZ 20 mg BRUISTABLETTEN: verpakking van 10, 30 en 60 bruistabletten + unit dose in blisterverpakking (Alu)

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi SA/NV
Telecomlaan 9
1831 Diegem
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BREXINE 20 mg TABLETTEN: BE157586
BREXINE-DRYFIZ 20 mg BRUISTABLETTEN: BE161296

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
BREXINE 20 mg TABLETTEN: 05 maart 1992
BREXINE-DRYFIZ 20 mg BRUISTABLETTEN: 02 augustus 1999

Datum van laatste verlenging: 19 juni 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023