

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BREXIN® 20 mg, δισκία.

BREXIN® 20 mg, κοκκία μιας δόσης για πόσιμο υγρό σε φακελίσκους.

BREXIN® Dref 20 mg, αναβράζοντα δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε δισκίο περιέχει: 20 mg πιροξικάμης σε σύμπλοκο με β-κυκλοδεξτρίνη (191,2 mg).

Κάθε φακελίσκος περιέχει: 20 mg πιροξικάμης σε σύμπλοκο με β-κυκλοδεξτρίνη (191,2 mg).

Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 20 mg πιροξικάμης σε σύμπλοκο με β-κυκλοδεξτρίνη (191,2 mg).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

- Δισκία, σχήματος εξαγώνου, χρώματος υποκίτρινου, που φέρουν χαραγή διχοτόμησης.
- Κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό σε διχοτομούμενους φακελίσκους, χρώματος υποκίτρινου.
- Αναβράζοντα δισκία, σχήματος στρογγυλού, χρώματος υποκίτρινου που φέρουν χαραγή διχοτόμησης.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η πιροξικάμη ενδείκνυται για τη συμπτωματική ανακούφιση της οστεοαρθρίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Λόγω του προφίλ ασφαλείας της (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4), η πιροξικάμη δεν αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής σε περίπτωση που ενδείκνυται ΜΣΑΦ.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση της πιροξικάμης θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση των συνολικών κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνταγογράφηση της πιροξικάμης θα πρέπει να αρχίζει από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία ασθενών με φλεγμονώδεις ή εκφυλιστικές ρευματικές νόσους.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 20 mg.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ελαχιστοποιηθούν με τη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης για τη μικρότερη διάρκεια, η οποία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Το όφελος και η ανοχή στη θεραπεία θα πρέπει να εκτιμώνται μέσα σε 14 ημέρες. Εάν η συνέχιση της θεραπείας θεωρείται απαραίτητη, θα πρέπει να γίνεται συχνή επανεκτίμηση.

Δεδομένου ότι η πιροξικάμη έχει δειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών, η πιθανή ανάγκη για συνδυασμένη θεραπεία με γαστροπροστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Χορήγηση

Δισκία: το δισκίο λαμβάνεται με ένα ποτήρι νερό. Για να διχοτομήσετε το δισκίο, τοποθετήστε το σε μια επίπεδη επιφάνεια με τη χαραγή προς τα πάνω. Στη συνέχεια πιέστε με το δείκτη πάνω στη χαραγή και το δισκίο θα διααιρεθεί σε δύο ίσα τμήματα των 10 mg.

Κοκκία για πόσιμο υγρό σε φακελίσκους: Για να λάβετε δόση 10 mg πιροξικάμης ανοίξτε το φακελίσκο κατά μήκος της γραμμής με την ένδειξη "Μισή δόση". Για να λάβετε δόση 20 mg πιροξικάμης ανοίξτε το φακελίσκο κατά μήκος της γραμμής με την ένδειξη "Πλήρης δόση".

Dref Αναβράζοντα δισκία: Τα αναβράζοντα δισκία πρέπει να διαλύονται πλήρως σε ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Ιστορικό γαστρεντερικού έλκους, αιμορραγίας ή διάτρησης
- Ιστορικό γαστρεντερικών διαταραχών οι οποίες προδιαθέτουν σε αιμορραγικές διαταραχές, όπως η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος του Crohn, ο καρκίνος του γαστρεντερικού ή η εκκολπωματίτιδα
- Ασθενείς με ενεργό πεπτικό έλκος, φλεγμονώδη γαστρεντερική διαταραχή ή γαστρεντερική αιμορραγία.
- Ταυτόχρονη χρήση άλλων ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών για την COX-2 ΜΣΑΦ και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε αναλγητικές δόσεις.
- Ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών.
- Ιστορικό προηγούμενης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης οποιουδήποτε τύπου, ειδικά δερματικές αντιδράσεις όπως το πολύμορφο ερύθημα, το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση.
- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, προηγούμενη δερματική αντίδραση (ανεξαρτήτως σοβαρότητας) στην προζικάμη, σε άλλα ΜΣΑΦ και σε άλλα φάρμακα. Υπάρχει πιθανότητα διασταυρούμενης ευαισθησίας με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Το BREXIN δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς στους οποίους το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα προκάλεσαν συμπτώματα άσθματος, ρινικούς πολύποδες, αγγειοοίδημα ή κνίδωση.
- Ασθενείς με σοβαρή αιματολογική νόσο, βαρεία ηπατική ή βαρεία νεφρική ανεπάρκεια.
- Στην κύηση και τη γαλουχία (η ασφάλειά του για τέτοια χρήση δεν έχει ακόμη διαπιστωθεί).
- Σε παιδιά κάτω των 14 ετών δεν υπάρχει ακόμη μεγάλη εμπειρία.
- Βαριά καρδιακή ανεπάρκεια.

4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με τη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης για τη μικρότερη διάρκεια, η οποία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλέπε παράγραφο 4.2 και κινδύνους από το γαστρεντερικό και καρδιαγγειακό).

Το κλινικό όφελος και η ανοχή θα πρέπει να επανεκτιμώνται περιοδικά και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα στην πρώτη εμφάνιση δερματικών αντιδράσεων ή σχετικών γαστρεντερικών συμβαμάτων.

Επιδράσεις στο γαστρεντερικό (GI), Κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους, Αιμορραγίας και Διάτρησης.

Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της προζικάμης, μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά γαστρεντερικά συμβάματα τα οποία περιλαμβάνουν αιμορραγία, έλκος και διάτρηση του στομάχου, του λεπτού και του παχέος εντέρου που μπορεί να είναι θανατηφόρα. Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν οποιαδήποτε στιγμή, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα, σε ασθενείς υπό θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Η βραχείας και μακράς διάρκειας έκθεση στα ΜΣΑΦ έχουν αμφοτέρως αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων. Στοιχεία από μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι η προζικάμη μπορεί να σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας σε σχέση με τα άλλα ΜΣΑΦ.

Ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για σοβαρά συμβάματα από το γαστρεντερικό θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με προζικάμη μόνο ύστερα από προσεκτική εκτίμηση (βλέπε παραγράφους 4.3 και παρακάτω).

Η ενδεχόμενη ανάγκη για συνδυασμένη θεραπεία με γαστροπροστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να εκτιμάται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σοβαρές Γαστρεντερικές Επιπλοκές

Ταυτοποίηση ατόμων υψηλού κινδύνου

Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών από το γαστρεντερικό αυξάνει με την ηλικία. Ηλικία άνω των 70 ετών σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών. Η χορήγηση σε ασθενείς μεγαλύτερους των 80 ετών θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή από του στόματος, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες όπως χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών γαστρεντερικών επιπλοκών (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.5). Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η χρήση της πιροξικάμης σε συνδυασμό με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων), θα πρέπει να εκτιμάται σε αυτούς τους υψηλού κινδύνου ασθενείς.

Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων γαστρεντερικού έλκους και/ή αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιροξικάμη. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε νέο ή ασύνηθες κοιλιακό σύμπτωμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, υπάρχει υποψία μίας γαστρεντερικής επιπλοκής, η πιροξικάμη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιπρόσθετης κλινικής αξιολόγησης και θεραπείας.

Δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Steven-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ (βλέπε παράγραφο 4.8). Στοιχεία από μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι η πιροξικάμη μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων σε σχέση με άλλα ΜΣΑΦ τα οποία δεν είναι οξικάμες. Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας με την έναρξη της αντίδρασης να λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας. Η χορήγηση της πιροξικάμης πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις

Απαιτείται η σωστή παρακολούθηση και η παροχή συμβουλών σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και /ή με ελαφρά έως μέτρια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε συνδυασμό με θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση μερικών ΜΣΑΦ (ειδικά σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνιες θεραπείες) μπορεί να συσχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες για να αποκλεισθεί ένας τέτοιος κίνδυνος για την πιροξικάμη.

Ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο, και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με πιροξικάμη μόνο μετά από προσεκτική θεώρηση του θέματος. Παρόμοια θεώρηση θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής ασθένειας (π.χ υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα).

Σε σπάνιες περιπτώσεις τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν διάμεση νεφρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, θηλοειδή νέκρωση και νεφρωσικό σύνδρομο. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αναστέλλουν τη σύνθεση των νεφρικών προσταγλανδινών οι οποίες υποβοηθούν τη διατήρηση της αιμάτωσης των νεφρών σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική ροή αίματος και ο όγκος του αίματος έχουν μειωθεί. Στους ασθενείς αυτούς η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει εμφανή νεφρική ανεπάρκεια, την οποία κατά κανόνα ακολουθεί αποκατάσταση στο προ της θεραπείας στάδιο, μετά τη διακοπή της χορήγησης των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης της παραπάνω παθολογικής αντίδρασης είναι αυτοί που παρουσιάζουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος, νεφρωσικό σύνδρομο και εμφανή νεφροπάθεια. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της λήψεως μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Λόγω του ότι έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τους οφθαλμούς κατά τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων συνιστάται οι ασθενείς που παρουσιάζουν οφθαλμικά ενοχλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BREXIN να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση.

Επιπλέον για όσα προϊόντα περιέχουν ασπαρτάμη,

Ασθενείς που πάσχουν από φαινυλκετονουρία θα πρέπει να γνωρίζουν ότι οι μορφές των αναβραζόντων δισκίων (Dref) καθώς & των κοκκίων μίας δόσης για πόσιμο υγρό σε φακελίσκους περιέχουν ασπαρτάμη. Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 15 mg ασπαρτάμης. Κάθε φακελίσκος περιέχει 15 mg ασπαρτάμης.

Προσοχή στη χορήγηση

Όπως και με τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, το φάρμακο πρέπει να χορηγείται σε μειωμένη δόση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σε ασθενείς με σημαντική έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας, σε ασθενείς με υπέρταση που λαμβάνουν διουρητικά, σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Δεδομένου ότι ηλικιωμένοι ασθενείς φαίνεται ότι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από την χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και δεδομένου επίσης ότι οι ηλικιωμένοι, αδύνατοι και εξασθενημένοι ασθενείς ανέχονται δυσκολότερα τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη το ενδεχόμενο χρησιμοποίησης μικροτέρας αρχικής δόσεως του φαρμάκου από τη συνήθη, η οποία αυξάνεται εφ' όσον δεν παρατηρηθεί βελτίωση των συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή. Σε μακροχρόνια χορήγηση χρειάζεται κατά διαστήματα αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος του ασθενούς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η χρήση της πιροξικάμης μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή η ταυτόχρονη χρήση με άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακοτεχνικών μορφών της πιροξικάμης, πρέπει να αποφεύγεται καθώς τα δεδομένα δεν είναι επαρκή προκειμένου να δειχθεί ότι τέτοιοι συνδυασμοί οδηγούν σε μεγαλύτερη βελτίωση σε σχέση με αυτή που επιτυγχάνεται με την πιροξικάμη μόνη της. Επιπλέον, η πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες ενισχύεται (βλέπε παράγραφο 4.4). Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η ταυτόχρονη χρήση της πιροξικάμης και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος μειώνει τη συγκέντρωση της πιροξικάμης στο πλάσμα περίπου στο 80 % της συνήθους τιμής.

Κορτικοστεροειδή: αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους ή αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά: Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης, μπορεί να ενισχύσουν τις δράσεις των αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη. Επομένως, η χρήση της πιροξικάμης ταυτόχρονα με αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αντιαμοπεταλιακοί παράγοντες και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs): αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διουρητικοί παράγοντες:

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση νατρίου, καλίου και ύδατος και ως εκ τούτου να επηρεάσουν την νατριοδιουρητική δράση των διουρητικών παραγόντων. Οι εν λόγω ιδιότητες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη στη θεραπεία ασθενών με διαταραχές καρδιακής λειτουργίας ή υπέρταση δεδομένου ότι μπορεί να είναι υπεύθυνες για την επιδείνωση παρομοίων καταστάσεων.

Αντιόξινα:

Ταυτόχρονη χορήγηση αυτού με αντιόξινα φάρμακα δεν είχε επίδραση στις συγκεντρώσεις της πιροξικάμης στο αίμα.

Διγοξίνη και διγιτοξίνη:

Η ταυτόχρονη χορήγηση πιροξικάμης και διγοξίνης ή διγιτοξίνης δεν προκάλεσε μείωση των συγκεντρώσεων του αίματος της πιροξικάμης ή κανενός από τα παραπάνω φάρμακα.

Λίθιο και άλλοι παράγοντες που δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος:

Το BREXIN δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ως εκ τούτου θα αναμενόταν να αντικαθιστά άλλα φάρμακα που δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες. Ο γιατρός πρέπει να παρακολουθεί με προσοχή τους ασθενείς για πιθανή αλλαγή της δόσης σε ταυτόχρονη χορήγηση του BREXIN με άλλα έντονα δεσμευόμενα από τις πρωτεΐνες του πλάσματος φάρμακα και ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα σε μεγάλες δόσεις με κουμαρινικού τύπου αντιπηκτικά (βαρφαρίνη) και θεωρητικώς με σουλφονυλουρίες, υδαντοΐνες ή σουλφοναμίδες. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα περιλαμβανομένης και της πιροξικάμης, έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του λιθίου στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Συνιστάται να παρακολουθούνται τα επίπεδα του λιθίου στο αίμα μετά από έναρξη της θεραπείας με πιροξικάμη, προσαρμογή των δόσεων ή διακοπή της χορήγησης αυτού.

Σιμετιδίνη:

Τα αποτελέσματα δύο ανεξαρτήτων μελετών υποδεικνύουν ότι υπάρχει μια μικρή αύξηση της απορροφήσεως της πιροξικάμης μετά τη χορήγηση σιμετιδίνης αλλά δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στις παραμέτρους που αφορούν την αποβολή του φαρμάκου από τον οργανισμό. Η χορήγηση της σιμετιδίνης αυξάνει την περιοχή που περιλαμβάνεται κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων της πιροξικάμης (AUC 0-120 ώρες) και το C_{max} της πιροξικάμης περίπου κατά 13-15%. Οι σταθερές του ρυθμού αποβολής και ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές.

Η μικρή αλλά σημαντική αύξηση της απορρόφησης της πιροξικάμης είναι απίθανο να έχει κλινική σημασία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Παρ' όλον ότι δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε πειραματόζωα, η χρήση του BREXIN κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας δεν συνιστάται. Το BREXIN αναστέλλει τη σύνθεση και απελευθέρωση προσταγλανδινών μετά από αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση. Το αποτέλεσμα αυτό, όπως και με τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, έχει συνδεθεί με αυξημένη συχνότητα δυστοκίας και επιβράδυνσης του τοκετού σε πειραματόζωα στα οποία συνεχίστηκε η χορήγηση του φαρμάκου κατά το τελευταίο στάδιο της κύησης. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι γνωστό ότι διευκολύνουν την πρόωρη σύγκλιση του βοταλλείου πόρου στα έμβρυα.

Η παρουσία της πιροξικάμης στο μητρικό γάλα έχει μελετηθεί κατά τη διάρκεια της αρχικής καθώς και της μακροχρόνιας χορήγησης του φαρμάκου (52 ημέρες). Η πιροξικάμη ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα σε συγκέντρωση περίπου 1%-3% της συγκέντρωσής του στο πλάσμα της μητέρας. Δεν παρατηρήθηκε άθροιση της πιροξικάμης στο γάλα σε σχέση με τις συγκεντρώσεις αυτού στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν συνιστάται η χρήση του BREXIN σε θηλάζουσες μητέρες καθώς δεν έχει καθοριστεί στην περίπτωση αυτή η κλινική ασφάλεια του φαρμάκου.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η επίδραση της πιροξικάμης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει μελετηθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πιροξικάμη είναι κατά κανόνα καλώς ανεκτή. Οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι οι πλέον συνηθισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σύνολο του οργανισμού:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αναφυλαξία, βρογχόσπασμος, κνίδωση, αγγειίτιδα και

"ορονοσία" έχουν σπανίως αναφερθεί.

Μεταβολικές διαταραχές όπως υπογλυκαιμία, υπεργλυκαιμία, αύξηση ή μείωση του σωματικού βάρους έχουν σπανίως αναφερθεί.

Έχει επίσης αναφερθεί κακουχία .

Καρδιαγγειακό:

Οίδημα (κυρίως οίδημα των σφυρών), υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ. Αίσθημα προκαρδίων παλμών έχει επίσης αναφερθεί σπανίως.

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες, υποδεικνύουν ότι η χρήση κάποιων ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνιες θεραπείες) μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο - βλέπε Κεφάλαιο 4.4)

Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα:

Ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία, αϋπνία, κατάθλιψη, νευρικότητα, ψευδαισθήσεις, μεταβολές της ψυχικής διάθεσης, διαταραχές των ονείρων, σύγχυση, παραισθήσεις και ίλιγγος έχουν σπανίως αναφερθεί.

Γαστρεντερικό σύστημα:

Στοματίτιδα, ανορεξία, επιγαστραλγία, γαστρίτιδα, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, επιγαστρικό βάρος, μετεωρισμός, διάρροια, κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανόμενης της αιματέμεσης και της μέλαινας), διάτρηση και πεπτικό έλκος (βλέπε κεφάλαιο 4.4 ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις) έχουν αναφερθεί μετά από χορηγήση της πιροξικάμης.

Αντικειμενικές εκτιμήσεις της εμφάνισης του γαστρικού βλεννογόνου και της απώλειας αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα απέδειξαν ότι η χορήγηση 20 mg BREXIN ημερησίως, εφ' άπαξ ή σε διηρημένες δόσεις, έχει πολύ μικρότερη ερεθιστική δράση στο γαστρεντερικό βλεννογόνο από εκείνη του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Σπανιώτατα έχει αναφερθεί ξηρότητα του στόματος.

Σπανίως έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας.

Αιμοποιητικό / Λεμφικό:

Μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτου που δεν συνοδεύεται από εμφανή γαστρεντερική αιμορραγία έχει παρατηρηθεί. Αναιμία, θρομβοπενία και μη θρομβοπενική πορφύρα (του τύπου Henoch-Schonlein), λευκοπενία και ηωσινοφιλία έχουν αναφερθεί. Απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία και επίσταξη έχουν σπανίως αναφερθεί.

Ήπαρ / Χοληφόρα:

Μεταβολές διαφόρων παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας έχουν παρατηρηθεί. Όπως και με τα περισσότερα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, σε μερικούς ασθενείς είναι δυνατόν να παρουσιαστεί αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιροξικάμη. Σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένου του ικτέρου καθώς και περιστατικά θανατηφόρας ηπατίτιδας έχουν αναφερθεί. Αν και τέτοιες αντιδράσεις είναι σπάνιες, εφ' όσον οι παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες παραμένουν ή επιδεινώνονται, εάν εμφανιστούν κλινικά σημεία και συμπτώματα που να συνδυάζονται με ηπατική νόσο ή εάν συμβούν συστηματικές εκδηλώσεις (π.χ. ηωσινοφιλία, εξάνθημα κ.τ.λ.) συμβούν, το BREXIN πρέπει να διακοπεί.

Αναπνευστικό σύστημα:

Δύσπνοια έχει αναφερθεί σπανίως.

Δέρμα / Εξαρτήματα:

Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συνήθως με τη μορφή εξανθήματος του δέρματος και κνησμού έχουν επίσης αναφερθεί. Ονυχόλυση και αλωπεκία έχουν σπανίως αναφερθεί. Φωτοαλλεργικές αντιδράσεις έχουν σπανίως συνδεθεί με τη λήψη του φαρμάκου. Όπως και με τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να εμφανισθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση (Νόσος του Lyell) και το σύνδρομο των Stevens-Johnson. Φυσαλιδώδεις βλάβες του δέρματος έχουν επίσης σπανίως αναφερθεί. Σπάνια έχει αναφερθεί υπεριδρωσία και πολύμορφο ερύθημα.

Ουροποιητικό σύστημα:

Αναστρέψιμη αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης έχουν αναφερθεί. Σπάνια έχει αναφερθεί αιματουρία.

Αισθητήρια Όργανα:

Οίδημα, αμβλυωπία, θάμβος όρασης και ερεθισμός των οφθαλμών έχουν παρατηρηθεί. Η συνηθισμένη οφθαλμοσκόπηση και η εξέταση με σχισμοειδή λυχνία δεν απεκάλυψαν μεταβολές των οφθαλμών. Μπορεί να εμφανιστούν εμβοές ώτων.

Διάφορα:

Μη δημοσιευθείσες περιπτώσεις ασθενών παρουσιαζόντων θετική δοκιμασία ANA και διαταραχών της ακοής έχουν σπανίως αναφερθεί μετά τη λήψη πιροξικάμης.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Σε περίπτωση λήψεως υπερβολικής δόσης του BREXIN συνιστάται υποστηρικτική και συμπτωματική αγωγή. Μελέτες υποδεικνύουν ότι η χορήγηση ενεργού άνθρακα δυνατόν να προκαλέσει μείωση της απορρόφησης και της επαναπορρόφησης της πιροξικάμης με αποτέλεσμα τη μείωση της ολικής ποσότητας του φαρμάκου στον οργανισμό.

Παρόλο που δεν υπάρχουν μελέτες μέχρι σήμερα, η αιμοκάθαρση πιθανώς δεν είναι χρήσιμη στην αύξηση της απέκκρισης της πιροξικάμης καθώς το φάρμακο συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: M01AC01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η πιροξικάμη είναι ένας ισχυρός αντιφλεγμονώδης παράγοντας με μακρό χρόνο ημιζωής στο πλάσμα, αλλά μάλλον βραδύ ρυθμό απορρόφησης. Η βήτα κυκλοδεξτρίνη είναι ένας κυκλικός, υδατοδιαλυτός ολιγοσακχαρίτης που αποτελείται από 7 μόρια γλυκοκυρανόσης και ο οποίος παράγεται από ενζυματική μετατροπή του αμύλου.

Λόγω της ειδικής χημικής δομής της, που διατάσσεται στο χώρο σε σχήμα κυλίνδρου ο οποίος περιέχει μια κεντρική άπολη κοιλότητα, η β-κυκλοδεξτρίνη μπορεί να σχηματίζει σύμπλοκα εγκλεισμού (μοριακή ενκαψυλίωση) με διάφορα φάρμακα, βελτιώνοντας ορισμένες από τις ιδιότητές τους όπως ο ρυθμός διαλυτοποίησης, απορρόφησης και ανοχής. Το Brexin περιέχει ένα σύμπλοκο εγκλεισμού της πιροξικάμης σε β-κυκλοδεξτρίνη (piroxicam β-cyclodextrin) σε καλά καθορισμένη στοιχειομετρική αναλογία 1: 2,5.

Η πιροξικάμη –β-κυκλοδεξτρίνη αποτελεί ένα υδρόφιλο σύμπλοκο, το οποίο καθώς εμβρέχεται ταχέως, δεικνύει προφίλ ταχείας διαλυτοποίησης ενώ η απλή πιροξικάμη διαθέτει χαρακτηριστικά βραδείας διαλυτοποίησης. Αυτή η ταχύτερη διαλυτοποίηση οδηγεί σε ταχύτερη απορρόφηση της δραστικής ουσίας και επιφέρει ταχύτερη έναρξη της αναλγητικής και αντιφλεγμονώδους δράσης.

Η σύμπλοκοποίηση της πιροξικάμης με την β-κυκλοδεξτρίνη μεταβάλλει μόνον το προφίλ απορρόφησης της πιροξικάμης, αλλά δεν επηρεάζει την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση. Επομένως ο μακρός χρόνος ημιζωής της πιροξικάμης δεν μεταβάλλεται, επιτρέποντας τη

χορήγηση του Brexin μια φορά την ημέρα.

Η πιροξικάμη είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο το οποίο διαθέτει επίσης αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες. Το οίδημα, η ερυθρότητα, η υπερπλασία των ιστών, ο πυρετός και ο πόνος μπορούν να ανασταλούν σε πειραματόζωα με τη χορήγηση πιροξικάμης. Η πιροξικάμη είναι δραστική ανεξάρτητα από την αιτιολογία της φλεγμονής.

Παρ' όλον ότι ο μηχανισμός δράσης του δεν είναι πλήρως γνωστός, ανεξάρτητες μελέτες *in vitro* και *in vivo* απέδειξαν ότι η πιροξικάμη επιδρά σε διάφορα στάδια της ανοσοβιολογικής και της φλεγμονώδους αντίδρασης μέσω:

- Αναστολής της σύνθεσης των προστανοϊδών περιλαμβανομένων και των προσταγλανδινών με την αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου κυκλοξυγενάση.
- Αναστολής της συσσώρευσης των ουδετεροφίλων.
- Αναστολής της μετανάστευσης των πολυμορφοκυττάρων και των μονοκυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής.
- Αναστολής της απελευθέρωσης λυσοσωματικών ενζύμων από τα διεγερμένα λευκοκύτταρα.
- Αναστολής της παραγωγής ανιόντος υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα.
- Μείωσης της παραγωγής του ρευματοειδούς παράγοντος, τόσο στον οργανισμό όσο και στο αρθρικό υγρό σε ασθενείς με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Έχει αποδειχθεί ότι η πιροξικάμη δεν δρα μέσω διέγερσης του άξονα υπόφυσης - επινεφριδίων. Μελέτες *in vitro* δεν απέδειξαν δυσμενή επίδραση του φαρμάκου στο μεταβολισμό του αρθρικού χόνδρου.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Μετά την από του στόματος λήψη, το σύμπλοκο πιροξικάμης-β-κυκλοδεξτρίνης αποσυνδέεται ταχέως με αποτέλεσμα την εγκατάσταση δυναμικής ισορροπίας μεταξύ της ελεύθερης και της συμπλοκοποιημένης πιροξικάμης, η οποία κλίνει προς την ελεύθερη πιροξικάμη. Μόνον η ελεύθερη πιροξικάμη απορροφάται. Ούτε το σύμπλοκο, ούτε η β-κυκλοδεξτρίνη απορροφώνται.

Δεν έχει ανιχνευθεί β-κυκλοδεξτρίνη η οποία να απορροφήθηκε ούτε στο αίμα ούτε στα ούρα στο επίπεδο ευαισθησίας της μεθόδου (1 mcg/ml).

Απορρόφηση και κατανομή

Η πιροξικάμη απορροφάται καλώς μετά τη χορήγησή της από το στόμα. Με τη χορήγηση τροφής υπάρχει μια μικρή καθυστέρηση στο ρυθμό αλλά όχι στην έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου όταν χορηγείται από το στόμα. Σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα διατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας μετά από εφ' άπαξ ημερήσια χορήγηση. Μετά από συνεχή θεραπεία με 20 mg ημερησίως, για ένα χρονικό διάστημα ενός έτους, επιτυγχάνονται παρόμοια επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα με εκείνα που παρατηρούνται όταν επιτευχθεί σταθεροποιημένη κατάσταση.

Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα είναι ανάλογες των δόσεων 10 και 20 mg και κατά κανόνα επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις εντός 3 έως 5 ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου. Η εφ' άπαξ χορήγηση δόσεως 20 mg επιτυγχάνει κατά κανόνα μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα ίσες με 1,5 έως 2 mcg/ml, ενώ οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά επανειλημμένη χορήγηση ημερησίας δόσεως 20 mg σταθεροποιούνται συνήθως σε επίπεδο 3 έως 8 mcg/ml. Στους περισσότερους ασθενείς επιτυγχάνονται σταθερά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα περίπου εντός 7-12 ημερών.

Θεραπεία με δόση εφόδου 40 mg ημερησίως για τις δύο πρώτες ημέρες της θεραπείας ακολουθούμενη στη συνέχεια από ημερήσια δόση 20 mg, επιτρέπει ένα υψηλό ποσοστό (περίπου 76%) να επιτύχει σταθερά επίπεδα συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα αμέσως μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης.

Τα επίπεδα του φαρμάκου στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου και ο χρόνος ημιζωής είναι παρόμοια με αυτά μετά από χορήγηση θεραπευτικού σχήματος με ημερήσιες δόσεις 20 mg.

Μεταβολισμός και Απéκκριση

Η πιροξικάμη μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό ενώ ποσότητα μικρότερη από 5% της ημερήσιας δόσης του φαρμάκου, απεκκρίνεται αναλοίωτη στα ούρα και στα κόπρανα. Μια από τις κύριες μεταβολικές οδούς αποτελεί η υδροξυλίωση του δακτυλίου της πυριδίνης της πλαγίας αλυσίδας του μορίου της πιροξικάμης, ακολουθούμενη από σύζευξη αυτού με γλυκουρονικό οξύ και αποβολή του από τα ούρα. Ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου στον άνθρωπο είναι περίπου 50 ώρες.

Η β-κυκλοδεξτρίνη μεταβολίζεται στο παχύ έντερο από τα μικρόβια της χλωρίδας του εντέρου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έρευνες υποξείας και χρονίας τοξικότητας έχουν γίνει σε αρουραίους, μύς, κύνες και πιθήκους με χρήση ημερησίων δόσεων που κυμαίνονταν από 0.3 mg έως 25 mg/kg βάρους. Η τελευταία αυτή δόση είναι περίπου 90 φορές μεγαλύτερη από τα συνιστώμενα δοσολογικά επίπεδα στον άνθρωπο. Οι μόνες παθολογικές βλάβες που παρατηρήθηκαν στα παραπάνω πειράματα ήταν οι χαρακτηριστικές συνήθεις βλάβες που ανευρίσκονται σε τοξικολογικές έρευνες και με άλλους μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως νεφρική θηλώδης νέκρωση και γαστρεντερικές βλάβες. Όσον αφορά τις τελευταίες, οι πίθηκοι αποδείχθηκαν τελείως ανθεκτικοί σε αυτό το αποτέλεσμα, ενώ οι κύνες ασυνήθιστα ευαίσθητοι.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Δισκία:

Lactose monohydrate, Crospovidone, Sodium starch glycolate, silicon dioxide colloidal, Starch maize pregelatinized, magnesium stearate (vegetable origin).

Κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό σε φακελίσκους:

Sorbitol, Citrus flavour, Aspartame, Silicon dioxide colloidal.

Αναβράζοντα δισκία:

Lactose monohydrate, sodium glycine carbonate, fumaric acid, aspartame, polyethylene glycol 6000, lemon flavour.

6.2 Ασυμβατότητες

Ουδεμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

Δισκία: 36 μήνες.

Κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό σε φακελίσκους: 36 μήνες.

Αναβράζοντα δισκία: 24 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δισκία: Φυλάσσονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.
Κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό σε φακελίσκους: Φυλάσσονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.
Dref Αναβράζοντα δισκία: Φυλάσσονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος χαμηλότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία:	Κουτί που περιέχει 20 δισκία.
Κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό σε φακελίσκους:	Κουτί που περιέχει 20 φακελίσκους.
Dref Αναβράζοντα δισκία:	Κουτί που περιέχει 20 αναβράζοντα δισκία.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό σε φακελίσκους:

Διαλύστε το περιεχόμενο ενός φακελίσκου σε ένα ποτήρι νερό.

Αναβράζοντα δισκία:

Διαλύστε ένα αναβράζον δισκίο σε ένα ποτήρι νερό.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

CHIESI HELLAS A.E.B.E., Κ. Καραμανλή 89, 15125 Μαρούσι, Αθήνα.

Τηλ.: 210.617.97.63 Fax: 210.617.97.86

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δισκία:	37241/03/03.03.2004
Κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό σε φακελίσκους:	37244/03/03.03.2004
Dref Αναβράζοντα δισκία:	63060/04/10.08.2005

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δισκία:	20011/91/26-3-92
Κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό:	21244/91/26-3-92
Dref Αναβράζοντα δισκία:	5247/10-2-99

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 16.10.2008