

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

#### **BREXINE® 20 mg COMPRIMÉS** **BREXINE®-DRYFIZ® 20 mg COMPRIMÉS EFFERVESCENTS**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### **BREXINE 20 mg COMPRIMÉS**

Contient par comprimé 191,2 mg de piroxicam- $\beta$ -cyclodextrine (équival. à 20,0 mg de Piroxicamum).  
Excipients à effet notoire : contient 102,8 mg de lactose monohydraté.

#### **BREXINE-DRYFIZ 20 mg COMPRIMÉS EFFERVESCENTS**

Contient par comprimé 191,2 mg de piroxicam- $\beta$ -cyclodextrine (équival. à 20,0 mg de Piroxicamum).  
Excipients à effet notoire : contient 208,8 mg de lactose monohydraté, 15,0 mg d'aspartame et 50,0 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

#### **BREXINE 20 mg COMPRIMÉS :**

Comprimés jaune pâle (hexagonaux), sécables, pour voie orale.

#### **BREXINE-DRYFIZ 20 mg COMPRIMÉS EFFERVESCENTS :**

Comprimés effervescents jaune pâle, sécables, pour voie orale.

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

BREXINE et BREXINE-DRYFIZ sont indiqués dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante.

En raison de son profil de tolérance (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4), le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de première intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué.

La décision de prescrire BREXINE ou BREXINE-DRYFIZ doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).

BREXINE et BREXINE-DRYFIZ sont indiqués pour l'utilisation chez les adultes et les enfants à partir de 16 ans.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

La prescription de spécialités contenant du piroxicam doit être initiée par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose nécessaire au soulagement des symptômes la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte. Le bénéfice et la sécurité d'emploi du traitement doivent être réévalués dans les 14 jours. Si la poursuite du traitement s'avère nécessaire, ce dernier devra être accompagné de réévaluations fréquentes.

Dans la mesure où le piroxicam a été associé à une augmentation du risque de complications gastro-intestinales, la possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par ex.,

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée, en particulier pour les patients âgés.

### Posologie :

Au début, ½ - 1 comprimé de 20 mg ou ½ - 1 comprimé effervescent (= 10-20 mg de piroxicam) en une seule prise par jour.

La dose journalière maximale recommandée est de 20 mg.

### *Patients pédiatriques*

La sécurité et l'efficacité de BREXINE pour les enfants âgés de 0 à 16 ans ne sont pas établies.

Il n'existe pas d'application pertinente de BREXINE chez les enfants âgés de 0 à 16 ans pour l'indication du soulagement symptomatique de l'arthrose, de l'arthrite rhumatoïde ou de la spondylite ankylosante.

Les posologies recommandées pour les enfants de plus de 16 ans sont identiques à celles pour les adultes.

### *Patients âgés*

Chez les patients âgés, il est judicieux d'utiliser la posologie la plus faible possible et d'éviter de prolonger le traitement après disparition ou atténuation des symptômes inflammatoires ou douloureux ou en cas de complications gastro-intestinales graves (voir rubrique 4.4).

BREXINE et BREXINE-DRYFIZ ne doivent pas être utilisés chez les patients de plus de 80 ans.

### **Mode d'administration**

**BREXINE 20 mg COMPRIMÉS** : avaler avec un peu d'eau.

**BREXINE-DRYFIZ 20 mg COMPRIMÉS EFFERVESCENTS** : dissoudre dans de l'eau.

### **4.3 Contre-indications**

- Antécédents d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale.
- Patients présentant des antécédents de troubles gastro-intestinaux prédisposant à des troubles hémorragiques tels que rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, cancers gastro-intestinaux ou diverticulite.
- Patients présentant un ulcère peptique évolutif, un trouble gastro-intestinal inflammatoire ou une hémorragie gastro-intestinale ou des antécédents d'ulcère récidivant.
- Utilisation concomitante avec d'autres AINS, y compris AINS sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique, à doses analgésiques. Voir également la rubrique 4.5.
- Utilisation concomitante d'anticoagulants. Voir également les rubriques 4.4 et 4.5.
- Antécédents de réaction médicamenteuse allergique grave de tout type, en particulier réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, antécédents de réaction cutanée (quelle qu'en soit la sévérité) au piroxicam, à d'autres AINS et autres médicaments.
- Ne pas administrer BREXINE ni BREXINE-DRYFIZ à des patients ayant eu des symptômes d'asthme, rhinite ou œdème angioneurotique suite à l'administration d'aspirine ou d'autres AINS.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Traitement de douleurs périopératoires dans le cadre d'un pontage coronarien (CABG).
- Pendant le premier et le troisième trimestres de la grossesse.
- En raison de la présence d'aspartame comme édulcorant dans les comprimés effervescents, ne pas utiliser cette forme chez des patients atteints de phénylcétonurie.

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose nécessaire au soulagement des symptômes la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte. Le bénéfice clinique et la sécurité d'emploi doivent faire l'objet d'une réévaluation périodique. Le traitement devra être immédiatement interrompu dès les premiers signes de réactions cutanées ou d'événements gastro-intestinaux relevant.

#### **Manifestations gastro-intestinales (GI), risque d'ulcères, d'hémorragies et de perforations GI**

Les AINS, y compris le piroxicam, peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux graves notamment des hémorragies, ulcérations et perforations de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, certaines d'entre elles pouvant être fatales. Ces événements indésirables graves peuvent se produire à tout moment, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte, chez tout patient traité par des AINS.

Qu'il soit de courte ou de longue durée, tout traitement par AINS entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables GI graves. Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS.

Les patients présentant des facteurs de risque pour les effets indésirables GI graves ne doivent être traités par piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.3 et ci-dessous).

La possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (p. ex. misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée (voir rubrique 4.2).

#### **Complications GI graves**

##### **Identification des sujets à risque**

L'incidence des complications GI graves augmente avec l'âge. Au-delà de 70 ans, il existe un risque élevé de complications. Une administration chez des patients âgés de plus de 80 ans doit être évitée.

Les patients recevant de façon concomitante des corticoïdes administrés par voie orale, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique à faible dose, encourrent un risque accru de complications GI graves (voir ci-dessous et les rubriques 4.3 et 4.5). Comme avec les autres AINS, l'utilisation du piroxicam en association avec un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (p. ex. misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients à risque.

La vigilance est de rigueur pour les patients et les médecins de façon à détecter d'éventuels signes et symptômes d'ulcère et/ou d'hémorragie digestive au cours du traitement par piroxicam. Il convient de demander aux patients de signaler tout symptôme abdominal nouveau ou inhabituel pendant le traitement. Si une complication gastro-intestinale est suspectée au cours du traitement, le piroxicam doit être immédiatement interrompu. Une évaluation clinique complémentaire ainsi qu'une alternative thérapeutique doivent être envisagées.

#### **Réactions cutanées**

Des réactions cutanées menaçant le pronostic vital (y compris la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)) ont été rapportées lors du traitement par BREXINE et BREXINE-DRYFIZ.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes et doivent être étroitement suivis à la recherche de réactions cutanées. Le risque le plus élevé d'apparition du SSJ ou de NET survient dans les premières semaines du traitement.

Si des symptômes ou signes de SSJ ou de NET (p. ex. réaction cutanée progressive souvent accompagnée de vésicules ou de lésions des muqueuses) surviennent, le traitement par le piroxicam doit être arrêté.

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Les meilleurs résultats du traitement du SSJ ou de la NET sont obtenus lors du diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de tout médicament suspecté. Un arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Si le patient a développé un SSJ ou une NET pendant l'utilisation du piroxicam, il convient de ne jamais reprendre l'utilisation du piroxicam chez ce patient.

Des cas d'érythème pigmenté fixe (FDE) ont été rapportés avec le piroxicam. Le piroxicam ne doit pas être réintroduit chez les patients présentant des antécédents de FDE liée au piroxicam. Une réactivité croisée potentielle pourrait survenir avec d'autres oxicams.

### **Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires**

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, au vu des cas de rétention hydrosodée et d'œdème rapportés en association avec un traitement par AINS.

Pour cette raison, il doit être tenu compte de l'éventualité de prévenir une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le piroxicam.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique, et/ou des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ne devront être traités par le piroxicam qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Comme tous les AINS, le piroxicam peut déclencher une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante. Les deux affections peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires. Les AINS, y compris le piroxicam, doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension. La tension artérielle doit être contrôlée étroitement lors de l'instauration du traitement par le piroxicam et pendant celui-ci.

### **Effets rénaux**

Dans de rares cas, les AINS peuvent provoquer une néphrite interstitielle aiguë, une glomérulonéphrite, une nécrose papillaire et un syndrome néphrotique. L'action inhibitrice des AINS sur la synthèse des prostaglandines rénales est responsable de la diminution de la fonction rénale observée dans certaines situations, surtout lorsque la circulation rénale est déjà atteinte, comme dans le cas d'une décompensation cardiaque sévère, d'une déshydratation, d'un syndrome néphrotique, d'une cirrhose du foie ou d'une maladie rénale préexistante. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une défaillance rénale avérée, l'arrêt du traitement par AINS rétablissant toutefois la situation.

Chez les patients fortement déshydratés, l'instauration du traitement par le piroxicam doit être effectuée avec prudence. La prudence est également de rigueur chez les patients atteints d'une maladie rénale (voir rubrique 4.3).

Le piroxicam et ses produits de biotransformation sont principalement excrétés par les reins. Pour cette raison, des doses plus faibles de piroxicam doivent être envisagées chez les patients atteints de défaillance rénale et ceux-ci seront étroitement surveillés (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### **Effets hépatiques**

Le piroxicam peut entraîner une hépatite et une jaunisse à l'issue fatale. Même si de telles réactions surviennent rarement, le traitement par le piroxicam doit être arrêté si les résultats des tests de la

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

fonction hépatique restent anormaux ou s'aggravent, si des signes cliniques et des symptômes d'une affection hépatique se développent, ou si des symptômes systémiques se manifestent (éosinophilie, rash, etc.).

### Affections oculaires

Étant donné qu'il a été rapporté que les AINS peuvent causer des affections oculaires, il est recommandé de faire procéder à un examen ophtalmologique approfondi chez les patients qui présentent des troubles visuels pendant le traitement par le piroxicam.

### Utilisation en association à des anticoagulants

L'utilisation concomitante d'AINS, dont le piroxicam, avec des anticoagulants oraux augmente le risque d'hémorragies gastro-intestinales et d'autres hémorragies. Il convient donc de l'éviter. La warfarine/coumarine et les nouveaux anticoagulants oraux (p. ex. apaxiban, dabigatran, rivaroxaban) appartiennent au groupe des anticoagulants oraux. L'anticoagulation/l'INR doivent être contrôlés chez les patients qui utilisent un anticoagulant de type warfarine/coumarine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Généralités

Il convient de contrôler périodiquement la fonction hépatique ou rénale lors de l'administration de piroxicam à des patients présentant des antécédents d'anomalies hépatiques ou rénales. Un contrôle régulier de ces fonctions pendant le traitement est particulièrement indiqué chez les patients âgés qui présentent souvent une diminution progressive de ces fonctions avec l'âge (voir « Effets rénaux/Effets hépatiques » ci-dessus).

### Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C9

Il convient d'administrer le piroxicam avec toute la prudence requise aux patients connus pour être des métaboliseurs lents des substrats du CYP2C9 sur la base d'antécédents/d'expériences avec d'autres substrats du CYP2C9, ou supposés être des métaboliseurs lents des substrats du CYP2C9, étant donné qu'ils présentent des concentrations plasmatiques anormalement élevées comme conséquence d'une clairance métabolique diminuée (voir rubrique 5.2).

### Autres

Chez les patients traités concomitamment par un AINS et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale, principalement chez des sujets âgés, des patients souffrant d'insuffisance rénale et dans toutes les circonstances où le débit plasmatique rénal est réduit : déshydratation, carence en sodium, prise de diurétiques et décompensation cardiaque grave.

Tout comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, le piroxicam diminue l'agrégation plaquettaire et allonge le temps de saignement. Il convient de tenir compte de cet effet lors de la mesure du temps de saignement. Le piroxicam doit être utilisé avec prudence en cas de troubles de la coagulation préexistants.

Les AINS peuvent masquer les symptômes de certaines maladies infectieuses par leur effet antipyrétique et en retarder ainsi le diagnostic et le traitement adéquat.

L'utilisation de piroxicam peut nuire à la fertilité de la femme et n'est pas conseillée chez les femmes qui projettent une grossesse. Il faut envisager d'éviter le piroxicam chez les femmes qui éprouvent des difficultés à être enceintes ou qui subissent un test de fertilité.

### Excipients

#### **BREXINE-DRYFIZ 20 mg COMPRIMÉS EFFERVESCENTS**

Concernant le lactose : les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Concernant le sodium : ce médicament contient 50 mg de sodium par comprimés effervescents. Cela équivaut à 2,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de 2 g de sodium pour un adulte.

Concernant l'aspartame : BREXINE-DRYFIZ contient de l'aspartame comme édulcorant, qui constitue une source de phénylalanine. Ceci peut être nocif pour les personnes atteintes de phénylcétonurie.

### **BREXINE 20 mg COMPRIMÉS**

Concernant le lactose : les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Concernant le sodium : ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Acide acétylsalicylique et autres AINS : comme pour tous les AINS, l'association du piroxicam à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS, ainsi que l'association à d'autres spécialités contenant du piroxicam, doit être évitée. Aucune donnée n'a permis de montrer le bénéfice de telles associations par rapport au piroxicam seul ; en outre, l'incidence des effets indésirables est alors augmentée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Des études chez l'homme ont fait apparaître une réduction de la concentration plasmatique de piroxicam à environ 80 % de la valeur habituelle lors de l'administration concomitante de piroxicam et d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.3).

Le piroxicam interfère avec l'action antiplaquettaire de l'aspirine à une faible dose et peut ainsi interférer avec le traitement prophylactique par l'aspirine chez les patients atteints d'affections cardiovasculaires.

Corticostéroïdes : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants : les AINS, y compris le piroxicam, sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine. L'action antiplaquettaire des AINS, et par conséquent du piroxicam, peut en association à des anticoagulants de type coumarine présenter un risque accru d'hémorragies, plus particulièrement dans le cas de lésions de la muqueuse gastro-intestinale. Par conséquent, l'utilisation concomitante du piroxicam et d'anticoagulants tels que la warfarine doit être évitée (voir rubrique 4.3).

Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Le lithium et les autres substances liées à ces protéines : le piroxicam est fortement lié aux protéines sériques et, par conséquent, on pourrait s'attendre à ce qu'il déplace d'autres substances liées aux protéines de cette liaison. Par conséquent, le médecin doit surveiller étroitement les patients qui sont traités par des agents fortement liés aux protéines pour lesquels l'administration de piroxicam pourrait nécessiter un ajustement posologique. Tout comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, le piroxicam peut augmenter l'état d'équilibre (steady state) des concentrations sériques de lithium. Il est par conséquent recommandé que ces concentrations soient exactement déterminées lors de l'instauration, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement par le piroxicam.

Antihypertenseurs, y compris diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), et bêtabloquants : les AINS peuvent diminuer l'efficacité des diurétiques et d'autres antihypertenseurs, dont les inhibiteurs de l'ECA, les AEA et les bêtabloquants. Les AINS peuvent entraîner une rétention sodique et des œdèmes et, par conséquent, diminuer l'efficacité d'un traitement antihypertenseur ; ils interfèrent avec l'effet natriurétique des diurétiques, principalement des diurétiques de l'anse.

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Chez les patients présentant une fonction rénale diminuée (p. ex. patients déshydratés ou patients âgés présentant une fonction rénale diminuée), l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA ou d'ARA et/ou d'un diurétique avec un inhibiteur de la cyclo-oxygénase peut aggraver la fonction rénale et entraîner ainsi une défaillance rénale aiguë, la plupart du temps réversible.

La survenue de ces interactions doit être envisagée chez les patients qui prennent du piroxicam en association à un inhibiteur de l'ECA ou un ARA et/ou un diurétique. Ces médicaments doivent, par conséquent, être administrés concomitamment avec prudence, surtout chez les patients âgés. Les patients doivent être suffisamment hydratés et la nécessité d'un contrôle de la fonction rénale doit être évaluée au début du traitement associé et ensuite régulièrement durant le traitement.

Le piroxicam peut diminuer l'efficacité des diurétiques et probablement des antihypertenseurs. En cas d'administration concomitante avec des médicaments contenant du potassium ou des diurétiques d'épargne potassique, il existe un risque supplémentaire d'augmentation des taux sériques de potassium (hyperkaliémie).

Ciclosporine et tacrolimus : éventuellement, risque accru de néphrotoxicité lorsque les AINS sont administrés avec de la ciclosporine ou du tacrolimus. La fonction rénale doit être contrôlée si le piroxicam est administré avec des médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Antiacides : l'administration concomitante d'antiacides n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de piroxicam.

Digoxine ou digitoxine : l'administration concomitante de digoxine ou de digitoxine n'influence les concentrations ni du piroxicam ni de la digoxine ou de la digitoxine.

Cimétidine : les résultats de deux études différentes montrent que l'absorption du piroxicam est légèrement accrue après l'administration de cimétidine, sans modification des paramètres d'excrétion. Lors de l'administration de cimétidine, l'aire sous la courbe (0 à 120 heures) et les pics de concentration du piroxicam augmentent d'environ 13 à 15 %. Les constantes d'élimination et la demi-vie sérique ne présentent pas de différences significatives. La faible augmentation de l'absorption, bien que significative, semble ne pas avoir d'importance clinique.

Cholestyramine : la cholestyramine semble augmenter la clairance orale et diminuer la demi-vie du piroxicam. Afin de minimiser cette interaction, il est approprié d'administrer le piroxicam au moins 2 heures avant ou 6 heures après la cholestyramine.

Méthotrexate : lorsque le méthotrexate est administré concomitamment avec un AINS, y compris le piroxicam, l'AINS peut diminuer l'élimination du méthotrexate, ce qui peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques du méthotrexate. Ceci peut entraîner une toxicité du méthotrexate (leucopénie, thrombocytopénie, anémie, néphrotoxicité et ulcérations des muqueuses). Des mesures préventives sont nécessaires, surtout chez les patients qui reçoivent des doses élevées de méthotrexate. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite si une administration concomitante des deux produits est nécessaire.

### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

#### Fertilité

Sur la base du mécanisme d'action, l'utilisation d'AINS, y compris le piroxicam, peut entraîner un retard ou l'absence de la rupture des follicules ovariens, ce qui peut être associé à une diminution réversible de la fertilité chez certaines femmes. Chez les femmes rencontrant des difficultés à concevoir un enfant ou subissant des tests de fertilité, il faut envisager d'arrêter les AINS, y compris le piroxicam (voir rubrique 4.8).

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### Grossesse

L'utilisation de BREXINE pendant la grossesse n'est pas recommandée. BREXINE est contre-indiqué au cours du premier et du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet nocif sur le déroulement de la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire/fœtal. Des études épidémiologiques montrent un risque accru d'avortement, de malformations cardiovasculaires et de gastroschisis, suite à une utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires est passé de moins de 1 % à environ 1,5 %. On suppose que le risque augmente en fonction de la posologie et de la durée du traitement.

À partir de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse, l'utilisation de piroxicam peut provoquer un oligohydramnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. En plus, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés suite à un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux s'étant résorbés après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le piroxicam ne doit pas être administré pendant le deuxième trimestre de la grossesse, à moins que cela ne soit jugé clairement indispensable. Si le piroxicam est utilisé par une femme essayant de concevoir ou au cours du deuxième trimestre de la grossesse, il faut maintenir la dose à un niveau le plus faible possible, et le traitement doit être le plus court possible. Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition au piroxicam pendant plusieurs jours à partir de la 20<sup>e</sup> semaine de gestation. Le traitement par le piroxicam doit être interrompu en cas d'oligohydramnios ou d'une constriction du canal artériel.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus).

En outre, la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, peuvent être exposés à :

- un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à de très faibles doses ; un risque d'hémorragie en fin d'accouchement ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

L'inhibition de la synthèse et de la libération de prostaglandines peut avoir pour conséquence une augmentation du risque de dystocie lorsque le traitement est appliqué en fin de grossesse.

Par conséquent, le piroxicam est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

### Allaitement

La présence de piroxicam dans le lait maternel a été déterminée au bout d'une période de traitement de courte et de longue durée (52 jours). Le piroxicam passe dans le lait maternel à des concentrations semblables à environ 1 à 3 % des taux plasmatiques de la mère. Une accumulation de piroxicam dans le lait maternel par rapport à la concentration plasmatique n'a pas été observée pendant la période de traitement.

On ne dispose pas de données suffisantes sur les effets du piroxicam chez le nouveau-né/nourrisson. Il doit être décidé d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement par le piroxicam ou de l'arrêter tout en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la femme.

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Mettre le patient en garde contre la possibilité d'étourdissements, de vertiges, de somnolence ou de troubles éventuels de la vision, ceux-ci pouvant influencer l'aptitude à conduire des véhicules ou à exercer des activités requérant des réflexes rapides (telles que l'utilisation de machines).

### 4.8 Effets indésirables

#### Résumé du profil de sécurité

Des études cliniques et des données épidémiologiques montrent que l'utilisation de certains AINS (principalement à concentrations élevées et lors d'un traitement au long cours) peut être associée à un risque légèrement accru de thrombose artérielle (p. ex. infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature gastro-intestinale. Un ulcère peptique, une perforation ou une hémorragie gastro-intestinale, parfois d'issue fatale, peuvent survenir, en particulier chez les patients âgés (voir rubrique 4.4). Nausées, vomissements, diarrhée, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, méléna, hématomèse, aggravation d'une colite et maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés après administration d'AINS.

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont rangés par classe de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante : « très fréquent » ( $\geq 1/10$ ), « fréquent » ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), « peu fréquent » ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), « rare » ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), « très rare » ( $< 1/10\ 000$ ) et « Fréquence indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont présentés par catégories de fréquences, en respectant un ordre décroissant entre celles-ci.

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Fréquent
	Anémie aplasique, anémie hémolytique, thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie, pancytopenie	Rare
Affections du système immunitaire	Maladie sérique, anaphylaxie	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Fréquent
	Rétention de liquide	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Dépression, rêves anormaux, hallucinations, insomnie, confusion, altérations de l'humeur, nervosité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Vertiges, somnolence	Peu fréquent
	Méningite aseptique, tremblement	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Vision trouble	Peu fréquent
	Irritations des yeux, paupières gonflées	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Sensation de vertige, acouphènes	Fréquent
	Surdité	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
	Défaillance cardiaque	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Vasculite	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires,	Bronchospasme, saignement de nez	Fréquence indéterminée

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Fréquence
thoraciques et médiastinales		
Affections gastro-intestinales	Gêne abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée, pesanteur ou douleur gastrique, flatulences, nausées, vomissements, dyspepsie	Fréquent
	Stomatite	Peu fréquent
	Gastrite, hémorragie gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale, méléna, hématomèse, ulcère peptique, pancréatite	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Jaunisse, hépatite	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption, prurit	Peu fréquent
	Effets indésirables cutanés sévères : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportés (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Réaction de photosensibilité, urticaire, angio-œdème, purpura non-thrombocytopénique	Rare
	Alopécie, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, réactions vésiculo-bulleuses, éruption médicamenteuse fixe, syndrome DRESS (voir rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Néphrite interstitielle, nécrose papillaire rénale, syndrome néphrotique, défaillance rénale	Rare
	Glomérulonéphrite	Fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Fertilité féminine diminuée	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème	Rare
	Malaise, fatigue	Fréquence indéterminée
Investigations	Élévation des transaminases, prise de poids, anticorps antinucléaires positifs, élévation de l'hémoglobine, baisse de l'hématocrite, altérations de la formule sanguine	Fréquence indéterminée

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### **Belgique :**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance

Site Internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg :**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### 4.9 Surdosage

En cas de surdosage, s'attendre à et des signes digestifs et neurologiques.

Sur une série de 16 patients ayant pris une trop forte dose de piroxicam, 13 patients dont 5 enfants n'ont présenté aucun symptôme après la prise de 300 à 400 mg ; 2 patients se sont plaints de vertiges et de vision trouble après la prise de 200 à 300 mg ; 1 patient a été dans le coma pendant 1 heure après une dose de 600 mg et a complètement récupéré dans les 24 heures.

L'administration orale de charbon activé peut réduire la résorption du piroxicam, diminuant la biodisponibilité de la substance active d'environ 40 %.

En présence de signes d'intoxication, instaurer un traitement symptomatique en veillant plus spécialement en cas de coma, à soutenir les fonctions vitales.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens

Code ATC : M01AC01

BREXINE et BREXINE-DRYFIZ sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens dont le principe actif, le piroxicam- $\beta$ -cyclodextrine, est un complexe d'inclusion moléculaire de piroxicam et de  $\beta$ -cyclodextrine dans un rapport stœchiométrique de 1 : 2,5.

La  $\beta$ -cyclodextrine est un oligosaccharide hydrosoluble, non réducteur, constitué de 7 unités de glucopyranose, obtenu par conversion enzymatique de l'amidon. Grâce à sa structure spatiale annulaire, la  $\beta$ -cyclodextrine forme une cavité centrale apolaire d'environ 6 Å de diamètre interne dans laquelle s'imbrique le piroxicam. Il en résulte une solubilité dans l'eau environ 40 fois plus grande que celle du piroxicam ordinaire.

Dans le milieu gastro-intestinal, BREXINE et BREXINE-DRYFIZ libèrent leur molécule de piroxicam, laquelle, après passage dans la circulation générale, exerce l'ensemble de ses activités analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Ces activités sont liées essentiellement à une inhibition de la biosynthèse et de la libération de prostaglandines dans les tissus périphériques. Elles ne sont pas dues à une stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien. Des études *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le piroxicam exerce également d'autres effets tels qu'une inhibition de la migration de polynucléaires et de monocytes vers les sites inflammatoires, la production d'anions superoxydes ou la libération d'enzymes lysosomiales par les neutrophiles.

Chez le volontaire sain subissant un test de stimulation de la pulpe dentaire, BREXINE et BREXINE-DRYFIZ exercent, grâce à leur grande vitesse de résorption (voir « Propriétés pharmacocinétiques »), une analgésie significative dès la 30<sup>e</sup> minute après l'administration. Une diminution rapide de la douleur est également enregistrée chez des patients atteints de troubles ostéo-articulaires ou musculo-squelettiques.

BREXINE et BREXINE-DRYFIZ ont les mêmes effets systémiques sur le système gastro-intestinal que les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Néanmoins, les examens gastroscopiques et les études au moyen de chrome radioactif sur les pertes de sang occultes concourent à établir que BREXINE et BREXINE-DRYFIZ témoignent d'une bonne tolérance locale. Cette propriété peut être attribuée au

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

faible temps de contact de la molécule active avec la muqueuse gastro-intestinale (voir « Propriétés pharmacocinétiques »).

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

BREXINE et BREXINE-DRYFIZ libèrent leur principe actif à l'état moléculaire. Il s'établit un équilibre dynamique entre le piroxicam libéré et le piroxicam complexé, cet équilibre se déplaçant constamment vers la forme libre, seule résorbée. Il en résulte que la résorption digestive du piroxicam à partir de BREXINE ou de BREXINE-DRYFIZ est particulièrement rapide : chez le volontaire sain, sa demi-vie d'absorption n'atteint qu'environ 0,15 h. La concentration plasmatique maximale en piroxicam ( $C_{max}$ ) est enregistrée dans les 30 à 60 minutes.

La  $\beta$ -cyclodextrine de son côté est dégradée dans l'intestin en maltodextrines acycliques, maltose et glucose sans passer dans la circulation générale.

De la  $\beta$ -cyclodextrine inchangée n'a pas été retrouvée dans le sang ou dans l'urine après l'administration de BREXINE ou de BREXINE-DRYFIZ.

L'aire sous la courbe (AUC) et le temps moyen de présence dans l'organisme (MRT) du piroxicam après l'administration de BREXINE ou de BREXINE-DRYFIZ sont semblables à ceux obtenus après l'administration de piroxicam ordinaire.

La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ), de l'ordre de 50 h est également équivalente avec les 2 types de préparations.

Ces observations indiquent que l'inclusion du piroxicam dans la  $\beta$ -cyclodextrine n'en altère pas la biodisponibilité.

Le piroxicam résorbé dans le sang se lie à raison de 99 % aux protéines plasmatiques et est métabolisé principalement en 5'-hydroxyproxicam par hydroxylation du noyau pyridinique.

Moins de 5 % de piroxicam sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

L'excrétion urinaire de 5'-hydroxyproxicam après une prise unique de BREXINE ou de BREXINE-DRYFIZ atteint après 120 h environ 10 % de la dose ingérée. Ce taux s'élève à environ 20 % après des prises répétées de BREXINE ou de BREXINE-DRYFIZ.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### **BREXINE 20 mg COMPRIMÉS**

Lactose monohydraté - carboxyméthylamidon sodique – amidon pré-gélatinisé – crospovidone – silice colloïdale – stéarate de magnésium.

#### **BREXINE-DRYFIZ 20 mg COMPRIMÉS EFFERVESCENTS**

Lactose monohydraté – carbonate de glycine sodique – acide fumarique – aspartame - macrogol 6000 – arôme de citron

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet

### 6.3 Durée de conservation

BREXINE 20 mg COMPRIMÉS :  
3 ans

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

BREXINE-DRYFIZ 20 mg COMPRIMÉS EFFERVESCENTS :  
3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

BREXINE 20 mg COMPRIMÉS  
Conserver à température ambiante (15-25 °C).

BREXINE-DRYFIZ 20 mg COMPRIMÉS EFFERVESCENTS  
À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

BREXINE 20 MG COMPRIMÉS : emballages de 30 et 60 comprimés sous plaquette thermoformée PVC/PVDC//Alu/PVDC.

BREXINE-DRYFIZ 20 mg COMPRIMÉS EFFERVESCENTS : emballages de 10, 30, 60 comprimés effervescents et emballage unit-dose sous plaquette thermoformée (Alu).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Chiesi NV  
Luchthaven Brussel Nationaal 1K  
1930 Zaventem  
Belgique

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BREXINE 20 mg COMPRIMÉS :  
BE : BE157586  
LU : 2010080830

- 0177662 : emballage de 30 comprimés
- 0177676 : emballage de 60 comprimés
- 0224651 : emballage de 30 comprimés unit-dose

BREXINE-DRYFIZ 20 mg COMPRIMÉS EFFERVESCENTS :  
BE : BE161296  
LU : 2010080832

- 0267627 : emballage de 30 comprimés
- 0267631 : emballage de 60 comprimés
- 0274876 : emballage de 10 comprimés
- 0279886 : emballage de 30 comprimés unit-dose
- 0279905 : emballage de 60 comprimés unit-dose

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

**Date de première autorisation :**

BREXINE 20 mg COMPRIMÉS : 05 mars 1992

BREXINE-DRYFIZ 20 mg COMPRIMÉS EFFERVESCENTS : 02 août 1999

**Date du dernier renouvellement :** 19 juin 2009

### 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2025