

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piroxicam Sandoz 20 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg piroxicam.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 169,0 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Piroxicam Sandoz is geïndiceerd voor de symptomatische verlichting van artrose, reumatoïde artritis of spondylitis ankylopoietica bij kinderen ouder dan 16 jaar, volwassenen en oudere patiënten tot de leeftijd van 80 jaar. Vanwege het veiligheidsprofiel (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4) is piroxicam geen eerstelijns optie mocht een NSAID geïndiceerd zijn.

De beslissing om piroxicam 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).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Het voorschrijven van geneesmiddelen die piroxicam bevatten, dient te gebeuren door artsen met ervaring in de diagnostische evaluatie en behandeling van patiënten met inflammatoire of degeneratieve reumatische aandoeningen.

##### Dosering

De maximum aanbevolen dagdosis is 20 mg.

Bijwerkingen kunnen geminimaliseerd worden door de minimaal werkzame dosis te geven gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen. Het voordeel en de veiligheid van de behandeling moet binnen 14 dagen opnieuw worden geëvalueerd. 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.

### **Algemene aanbeveling/gebruik bij patiënten ouder dan 60 jaar**

Zoals bij alle NSAID's is het aanbevolen, vooral bij langdurige behandelingen, de minimale doeltreffende dosis te bepalen en het nut van een voortgezette behandeling in de tijd te evalueren. Deze rationele therapeutische houding laat vaak toe de impact van de bijwerkingen te minimaliseren.

Dit geldt uitdrukkelijk voor de behandeling van patiënten ouder dan 60 jaar en/of patiënten met een slechte algemene toestand die tot een risicopopulatie behoren en bij wie er zich een pathologie kan voordoen die voorbeschikt tot complicaties, meer bepaald digestieve complicaties. Bij oudere patiënten dient de laagste doeltreffende dosis te worden gebruikt. De behandeling moet worden ingesteld met een dosis van 10 mg per dag. Een dosering van 20 mg per dag is slechts aanvaardbaar in geval van onvoldoende reactie op de dosis van 10 mg en moet worden beperkt tot een behandeling van korte duur vanwege het hogere risico op maagdarmbloedingen en -zweren.

Toediening van piroxicam aan patiënten ouder dan 80 jaar dient te worden vermeden.

### **Renale insufficiëntie**

Bij patiënten met renale insufficiëntie moeten lagere doses piroxicam worden overwogen. Zij moeten aandachtig worden opgevolgd (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

### **Pediatrische patiënten**

Doseringsadvies en -indicaties voor toepassing bij kinderen jonger dan 16 jaar werden niet bepaald. De aanbevolen doseringen voor kinderen ouder dan 16 jaar zijn dezelfde als die voor volwassenen.

### **Wijze van toediening**

Piroxicam Sandoz 20 mg tabletten worden toegediend met een weinig vloeistof.

De tabletten kunnen ingenomen worden voor, tijdens of na de maaltijd.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voorgeschiedenis van een huidreactie (ongeacht de ernst) op piroxicam, andere NSAID's, acetylsalicylzuur en andere geneesmiddelen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van astma, neuspoliepen, angio-oedeem ten gevolge van een behandeling met piroxicam, met andere NSAID's of met acetylsalicylzuur.
- Voorgeschiedenis van een ernstige allergische geneesmiddelenreactie van welk type dan ook, in het bijzonder huidreacties zoals erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom).
- Voorgeschiedenis van maagdarbzweren, -bloedingen of – perforaties.
- Voorgeschiedenis van maagdarfstelselaandoeningen die mensen vatbaar maken voor bloedingsaandoeningen, zoals ulceratieve colitis, ziekte van Crohn, maagdarkanker of diverticulitis.
- Patiënten met een actieve maagdarzweer, een inflammatoire maagdarmaandoening of maagdarmbloeding.
- Concomitant gebruik met andere NSAID's, met inbegrip van COX-2 selectieve remmers en acetylsalicylzuur in analgetische doses.
- Concomitant gebruik met antistollingsmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Patiënten met ernstig hartfalen.
- Patiënten met ernstige renale insufficiëntie.

- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.
- Behandeling van perioperatieve pijn in het kader van een coronaire bypassoperatie (CABG).
- Tijdens het eerste en derde trimester van de zwangerschap.

#### **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 veiligheid dienen regelmatig opnieuw geëvalueerd te worden. De behandeling moet onmiddellijk stopgezet worden vanaf het eerste optreden van huidreacties of symptomatische 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 bloedingen, ulceraties en perforaties 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 ongewenste GI voorvallen. Studies suggereren dat piroxicam in verband kan worden gebracht met een hoger 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 voordelen en risico's met piroxicam te worden behandeld (zie rubriek 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**

NSAID's, met inbegrip van piroxicam, kunnen ernstige gastro-intestinale voorvallen veroorzaken, met inbegrip van ontstekingen, bloedingen, ulceraties en perforaties van de maag, de dunne darm of de dikke darm, die fataal kunnen zijn. De toediening van doses van meer dan 20 mg per dag verhoogt het risico op GI bijwerkingen. Bewijs uit observationele studies suggereert dat piroxicam in verband kan worden gebracht met een hoger risico op ernstige maagdarmtoxiciteit in vergelijking met andere NSAID's. Als gastro-intestinale bloeding of ulceratie voorkomt bij patiënten die piroxicam innemen, dient de behandeling te worden stopgezet.

De patiënten die het grootste risico lopen om dergelijke gastro-intestinale complicaties met NSAID's te ontwikkelen, zijn ouderen, patiënten met cardiovasculaire ziekte en patiënten die gelijktijdig corticosteroïden, bloedplaatjesaggregatieremmers (zoals aspirine) en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) gebruiken, alsook patiënten die gelijktijdig alcohol gebruiken. Bovendien lopen patiënten met eerdere of actieve gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulceratie, gastro-intestinale bloeding of ontstekingsaandoeningen, een bijzonder risico. Daarom mag piroxicam bij deze patiënten alleen met voorzichtigheid worden gebruikt.

De incidentie 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 van piroxicam aan patiënten ouder dan 80 jaar dient te worden vermeden.

Evenals met andere NSAID's moet het gebruik van piroxicam in combinatie met protectieve agentia (bv. misoprostol of protonpompremmers) overwogen worden voor deze risicopatiënten.

Alvorens een behandeling met deze substanties in te stellen is een nauwkeurige anamnese in dit domein aanbevolen. In geval van een vroegere of huidige maagdarmpathologie is voorzichtigheid geboden bij het instellen en opvolgen van de behandeling met NSAID's. Een systematische opsporing van occult bloed in de feces kan nuttig zijn.

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 GI complicatie gedurende de behandeling vermoed wordt, moet piroxicam onmiddellijk worden stopgezet en dient men een bijkomende klinische evaluatie en een andere behandeling te overwegen.

### **Huidreacties**

Levensbedreigende huidreacties, inclusief geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom), syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) werden gerapporteerd bij gebruik van Piroxicam Sandoz. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen, en moeten nauwgezet worden opgevolgd in verband met huidreacties. Het risico op optreden van een DRESS, SJS of TEN is het hoogst tijdens de eerste weken van de behandeling. Als er symptomen of tekenen van DRESS, SJS of TEN aanwezig zijn (bv. progressieve huiduitslag, vaak met blaarvorming of slijmvliesletsels), moet de behandeling met Piroxicam Sandoz worden stopgezet. Bij de behandeling van DRESS, SJS en TEN worden de beste resultaten behaald als de diagnose snel wordt gesteld en als alle verdachte geneesmiddelen onmiddellijk worden stopgezet. Een vroege stopzetting gaat gepaard met een betere prognose. Als de patiënt DRESS, SJS of TEN heeft ontwikkeld bij gebruik van Piroxicam Sandoz, mag de patiënt nooit meer opnieuw Piroxicam Sandoz krijgen.

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.

### **Induceerbare porfyrie**

Piroxicam mag alleen worden gebruikt bij patiënten met induceerbare porfyrie onder strikte afweging van de risico-batenverhouding, omdat een aanval kan worden uitgelokt.

### **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 prostaglandines is verantwoordelijk voor de vermindering van de nierfunctie die in bepaalde omstandigheden waargenomen wordt, vooral wanneer de nierdoorbloeding reeds aangetast is, zoals bij ernstige hartdecompensatie, dehydratie, 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, huiduitslag enz.).

### **Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten**

NSAID's kunnen leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire trombotische voorvallen, myocardinfarct en beroerte, die fataal kunnen zijn. Dit risico kan toenemen met de duur van het gebruik.

De relatieve toename van dit risico lijkt gelijk te zijn bij patiënten met en bij patiënten zonder bekende cardiovasculaire aandoening of cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of met cardiovasculaire risicofactoren kunnen echter een verhoogd risico hebben in termen van absolute incidentie vanwege het reeds bij inclusie aanwezige hogere percentage.

Om het mogelijke risico van ongewenste cardiovasculaire voorvallen bij patiënten die werden behandeld met piroxicam te minimaliseren, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt binnen de kortst mogelijke tijd. Artsen en patiënten dienen waakzaam te blijven voor het optreden van dergelijke voorvallen, ook indien eerder geen cardiovasculaire symptomen voorkwamen. Patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld van de tekenen en symptomen van ernstige cardiovasculaire toxiciteit, en van maatregelen die moeten worden genomen ingeval ze optreden (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming werden gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's; ze interfereren met het natriuretisch effect van de diuretica, voornamelijk de lisdiuretica.

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 voorgeschiedenis van cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met piroxicam na zorgvuldige overweging.

Dezelfde overweging dient gemaakt te worden vóórdat een landurige behandeling gestart wordt bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

### **Hypertensie**

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 op cardiovasculaire gebeurtenissen verhogen. NSAID's, met inbegrip van piroxicam, moeten met voorzichtigheid bij patiënten met hypertensie gebruikt worden. De bloeddruk moet gedurende het instellen en tijdens de therapie met piroxicam nauwkeurig gecontroleerd worden.

### **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 behandeling met piroxicam visusstoornissen vertonen.

### **Gebruik in combinatie met orale 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 (bv. apixaban, 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 effecten” en “Hepatische effecten” hierboven).

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.

Door hun antipyretische en analgetische werkingen kunnen de NSAID's de symptomatologie van bepaalde infectieziekten gedeeltelijk maskeren, en bijgevolg de juiste diagnose en behandeling ervan vertragen.

Als piroxicam gedurende lange tijd wordt gebruikt, moet het bloedbeeld (hemoglobine, hematocriet), de bloedstolling, de lever- en nierfunctie worden gecontroleerd.

### **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).

**Waarschuwing:** De NSAID's, waaronder salicylaten, moeten alleen en in optimale doses gebruikt worden. Ze mogen slechts bij uitzondering onderling geassocieerd worden. De voordelen van dergelijke associaties wegen immers niet op tegen de nadelen.

### **Medicatie-overgebruikhoofdpijn (MOH)**

Langdurig gebruik van pijnstillers kan hoofdpijn veroorzaken die niet moet worden behandeld met verhoogde doses van het geneesmiddel. Patiënten moeten indien nodig hierover worden geïnformeerd.

Het abrupt staken van pijnstillers na langdurig gebruik van hoge doses kan leiden tot ongemak (bv. hoofdpijn, vermoeidheid, nervositeit), die gewoonlijk binnen enkele dagen verdwijnen. Analgetica mogen pas weer worden ingenomen nadat de arts ze heeft voorgeschreven en nadat de symptomen zijn verdwenen.

Langdurig gewoontegebruik van pijnstillers, voornamelijk in combinatie met verschillende pijnstillers, kan leiden tot permanente nierschade met het risico op nierfalen (analgetische nefropathie).

### **Piroxicam Sandoz bevat lactose en natrium**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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*: zoals met andere NSAID's moet het gebruik van piroxicam in combinatie met acetylsalicylzuur of met andere NSAID's, of met andere specialiteiten die piroxicam bevatten, vermeden worden. Er zijn geen gegevens die aantonen dat dergelijke combinaties beter zijn dan piroxicam alleen. Bovendien wordt de kans op ongewenste reacties erdoor vergroot (zie rubriek 4.4). Studies bij de mens toonden een daling van de plasmaconcentratie van piroxicam van ongeveer 80% van de normale waarde aan bij gelijktijdig gebruik van piroxicam en acetylsalicylzuur.

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.

*Corticosteroiden* : verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie en 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 cumarinetypen een verhoogd risico op bloedingen met zich meebrengen, meer bepaald in 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).

*Antihypertensiva, inclusief diuretica, angiotensine-converting enzyme (ACE) inhibitoren, 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 (bv. 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.

*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-steroïde anti-inflammatoire stoffen kan piroxicam het evenwichtspunt (*steady state*) van de lithiumconcentraties in het serum verhogen. Het wordt derhalve aanbevolen dat deze concentraties goed worden bepaald wanneer de behandeling met piroxicam wordt ingesteld, aangepast of stopgezet.

*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 de 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.

*Antacida*: gelijktijdige toediening van antacida beïnvloedt de bloedspiegels van piroxicam niet.

*Digoxine en digitoxine*: NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) verminderen en de plasmaconcentraties van glycoside verhogen.

Gelijktijdige toediening van piroxicam en digoxine of digitoxine wijzigt de bloedspiegels van deze beide stoffen niet.

*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 methotrexaat krijgen. De patiënten moeten nauw opgevolgd worden indien een concomitante toediening van deze twee producten noodzakelijk is.

*Potentieel nefrotoxische geneesmiddelen*: de nierfunctie moet gecontroleerd worden indien piroxicam samen met potentieel nefrotoxische geneesmiddelen (bv. tacrolimus, ciclosporine, enz.) wordt toegediend.

## **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 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 stopzetten van NSAID's, inclusief piroxicam, te worden overwogen.

### Zwangerschap

Piroxicam remt de synthese en de vrijzetting van prostaglandines door een effect op het prostaglandinebiosynthetase. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag piroxicam in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien piroxicam wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of 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 arteriosusconstrictie uit te voeren. De behandeling met piroxicam moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosusconstrictie wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesynthaseremmers 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;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Piroxicam is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Het gebruik van Piroxicam Sandoz is ook gecontra-indiceerd in het eerste trimester van de zwangerschap.

Inhibitie van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico van spontane abortus na gebruik van prostaglandinesynthese-inhibitoren tijdens de eerste fase van de zwangerschap.

#### 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 onvoldoende 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 Sandoz 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**

Het effect van piroxicam op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen werd niet onderzocht.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende voorvallen werden gemeld bij patiënten die piroxicam krijgen:

Frequentie categorieën: Zeer vaak  $\geq 1/10$ ; Vaak  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ; Soms  $\geq 1/1\ 000$  tot  $< 1/100$ ; Zelden  $\geq 1/10\ 000$  tot  $< 1/1000$ ; Zeer zelden  $< 1/10\ 000$ ; Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		Anemie Eosinofilie Leukopenie Trombocytopenie				Aplastische anemie Hemolytische anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>						Anafylaxie Serumziekte
<b>Voedings- en Stofwisselingsstoornissen</b>		Anorexia Hyperglykemie	Hypoglykemie			Vochtretentie
<b>Psychische stoornissen</b>						Depressie Abnormale dromen Hallucinaties Insomnia Mentale verwardheid Stemmingswisselingen Zenuwachtigheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Draaierigheid Hoofdpijn Somnolentie Vertigo		Convulsies		Aseptische meningitis Paresthesie Beven
<b>Oogaandoeningen</b>			Wazig zien			Oogirritaties Gezwellen oogleden
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</b>		Tinnitus				Vermindering van de gehoorscherpheid Doofheid
<b>Hartaandoeningen</b>			Hartkloppingen			Hartfalen (**)
<b>Bloedvataandoeningen</b>						Vasculitis Hypertensie (**) Arteriële trombosen (**)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>						Bronchospasme Dyspnoe Bloedneus
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Abdominaal	Stomatitis			Gastritis

<b>doeningen (*)</b>		ongemak Abdominale pijn Constipatie Diarree Pijn in de bovenbuik Indigestie Flatulentie Misselijkheid Braken				Maagdarmbloeding (inclusief occult bloedverlies, haematemesis en melena) Pancreatitis Perforatie Ulceratie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>						Fatale hepatitis (***) Geelzucht (***)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Pruritus Huiduitslag			Stevens-Johnson Syndroom Toxische epidermale necrolyse (ziekte van Lyell)	Alopecia Angio-oedeem Exfoliatieve dermatitis Erythema multiforme DRESS syndroom Niet-trombocytopenische purpura (Henoch-Schönlein) Onycholyse Fotoallergische reacties Urticaria Vesiculobulleuze reacties Fixed-drug-eruption (zie rubriek 4.4)
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>						Nefrotisch syndroom Glomerulonefritis Interstitiële nefritis (****) Renaal falen
<b>Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen</b>						Verminderde vrouwelijke fertiliteit
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoo</b>		Oedeem (voornamelijk van				Malaise Vermoeidheid

<b>rnissen</b>		de enkel (**)				
<b>Onderzoeken</b>		Reversibele verhogingen van BUN (urea) Verhoogde serumtransaminasespiegels (***) Gewichtstoename	Reversibele verhogingen van creatinine			Positieve ANA Gewichtsverlies Wijzigingen van het bloedbeeld Verlaagd hemoglobine en hematocriet, niet geassocieerd met duidelijke maagdarmsstelsel bloeding

(\*) Gastro-intestinale symptomen behoren tot de meest waargenomen bijwerkingen.

(\*\*) Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico van trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

(\*\*\*) Wijzigingen van verscheidene leverfunctieparameters zijn waargenomen. Evenals met de meeste andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen kunnen bij enkele patiënten verhoogde serumtransaminasewaarden voorkomen tijdens de behandeling met piroxicam (zie rubriek 4.4).

(\*\*\*\*) In zeldzame gevallen kunnen de NSAID's een acute interstitiële nefritis veroorzaken. De inhiberende werking van de NSAID's op de synthese der prostaglandines is verantwoordelijk voor de vermindering van de nierfunctie die in bepaalde omstandigheden waargenomen wordt, vooral wanneer de nierdoorbloeding reeds aangetast is, zoals bij ernstige hartdecompensatie, dehydratie, nefrotisch syndroom, levercirrose of reeds bestaand nierlijden.

#### 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

#### **4.9 Overdosering**

Bij overdosering met piroxicam moet een ondersteunende en symptomatische behandeling worden toegepast. Uit onderzoekingen is gebleken dat de toediening van geactiveerde kool de intestinale absorptie en reabsorptie van piroxicam kan verminderen en daardoor de biologische beschikbaarheid van de werkzame stof.

Ofschoon hierover nog geen enkele studie werd uitgevoerd, is het waarschijnlijk nutteloos een beroep te doen op hemodialyse om de eliminatie van piroxicam te induceren, gezien de sterke eiwitbinding van dit geneesmiddel.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroïde, anti-inflammatoire en anti-reumatische producten – Oxicams, ATC-code: M01AC01.

Piroxicam behoort tot de groep van niet-steroïde anti-inflammatoire stoffen, de N-heterocyclische carboxamiden van 1,2-benzothiazine-1,1-dioxide. Piroxicam is een amfotere stof.

#### Werkingsmechanisme

Piroxicam is een niet-steroïde anti-inflammatoire stof die ook analgetische en antipyretische eigenschappen bezit. Het werkingsmechanisme ervan is niet volledig opgehelderd. Uit van elkaar onafhankelijk verrichte *in vitro* en *in vivo* onderzoeken is echter gebleken dat piroxicam ingrijpt op verscheidene niveaus van de immuniteits- en ontstekingsreacties, namelijk door :

- remming van de synthese van prostaanzuur, met inbegrip van de prostaglandines, door een omkeerbare inhibitie van het enzym cyclo-oxygenase;
- remming van de aggregatie van de neutrofiele cellen;
- remming van de migratie van de polynucleairen en de monocytten naar de ontstekingsplaatsen;
- remming van de vrijmaking van lysosomale enzymen door de geactiveerde leukocyten;
- remming van de productie van superoxide anionen door de neutrofiele cellen;
- vermindering van de productie van reumafactor zowel op systemisch niveau als in het synoviaal vocht bij patiënten met seropositieve reumatoïde artritis.

Het werd vastgesteld dat piroxicam niet werkt door stimulering van het hypofyse-bijniersysteem. Bovendien werd bij *in-vitro* onderzoek geen enkele schadelijke invloed op de kraakbeenstofwisseling aan het licht gebracht.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie en distributie

Piroxicam wordt goed geresorbeerd na orale toediening. De orale toediening van piroxicam samen met voeding heeft geen invloed op de mate van resorptie maar de snelheid wordt licht vertraagd. De plasmahalfwaardetijd bij de mens is ongeveer 35-70 uur.

Stabiele plasmaconcentraties blijven gedurende de gehele dag gehandhaafd bij éénmaal daagse dosering. De serumeiwitbinding bedraagt ongeveer 99%.

Een continue behandeling met een dosis van 20 mg per dag gedurende periodes van ongeveer een jaar geeft serumspiegels die gelijk zijn op diegene die worden waargenomen bij het bereiken van het initieel evenwichtspunt (*steady state*). Na orale toediening van 20 mg piroxicam zijn de bereikte plasmaspiegels evenredig aan de toegediende dosis, en worden de serumpieken bereikt tussen 3 en 5 uur na de toediening. Een unieke dosis van 20 mg brengt in het algemeen plasmapijken teweeg van 1,5 à 2 mcg/ml, terwijl stabiele plasmaspiegels, meestal tussen 3 en 8 mcg/ml, bereikt worden na herhaalde toediening van 20 mg piroxicam. Wanneer een aanvangsdosis van 40 mg per dag toegediend wordt gedurende de eerste twee dagen van de behandeling, en deze laatste voortgezet wordt met een dosis van 20 mg per dag, wordt een hoog percentage evenwichtsniveau (*steady state*) in het serum, namelijk 76%, onmiddellijk na de 2de dag van de behandeling bereikt. De *steady state*-concentraties, de oppervlakten onder de curven en de

serumhalfwaardetijden gelijken op diegene die bereikt worden na herhaalde toediening van piroxicam volgens een doseringsschema van 20 mg per dag.

#### Biotransformatie en eliminatie

Piroxicam wordt voor een groot deel gebiotransformeerd, en minder dan 5% van de dagelijkse dosis wordt onveranderd in de urine en de faeces uitgescheiden. Het metabolisme van piroxicam wordt voornamelijk gemedieerd door cytochroom P450 CYP2C9 in de lever. Een belangrijke weg bij de biotransformatie is de hydroxylering van de pyridylring van zijn zijketen, gevolgd door conjugatie met glucuronzuur en eliminatie via de urine. De plasma-halfwaardetijd bij de mens is ongeveer 50 uur.

Piroxicam dient met zorg te worden toegediend aan patiënten waarvan bekend is of vermoed wordt dat zij zwakke CYP2C9-metaboliseerders zijn gebaseerd op de geschiedenis/ervaring met andere CYP2C9-substraten, omdat abnormaal hoge plasmaspiegels kunnen resulteren als gevolg van verminderde metabolische klaring (zie rubriek 4.4).

#### Farmacogenetica:

Bij patiënten met genetische polymorfismen, zoals de CYP2C9\*2 en CYP2C9\*3 polymorfismen, is sprake van verminderde CYP2C9-activiteit. Uit beperkte gegevens van twee gepubliceerde rapporten is gebleken dat patiënten met heterozygote CYP2C9\*1/\*2 (n=9), heterozygote CYP2C9\*1/\*3 (n=9) en homozygote CYP2C9\*3/\*3 (n=1) genotypes respectievelijk 1,7 keer, 1,7 keer en 5,3 keer hogere piroxicam systemische waarden vertoonden dan patiënten met CYP2C9\*1/\*1 (n=17, normaal metabolisatorgenotype) na de toediening van een enkelvoudige orale dosis. De gemiddelde waarden van de eliminatiehalfwaardetijd van piroxicam bij patiënten met CYP2C9\*1/\*3 (n=9) en CYP2C9\*3/\*3 (n=1) genotypes waren 1,7 en 8,8 keer hoger dan bij patiënten met CYP2C9\*1/\*1 (n=17). De frequentie van het homozygote \*3/\*3 genotype wordt bij de verschillende etnische groepen geschat op 0% tot 5,7%.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens hebben typische effecten aangetoond van een niet-COX-selectieve NSAID, namelijk renale papillaire necrose en gastro-intestinale letsels.

In reproductieve toxicologische studies verhoogt piroxicam de frequentie van dystocie en van vertraagde partus bij dieren waar de toediening werd voortgezet tijdens de zwangerschap. De toediening van prostaglandinesynthese-inhibitoren leidde eveneens tot een verhoogd pre- en postimplantatieverlies.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose  
Microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Magnesiumstearaat  
Colloïdaal siliciumdioxide  
Natriumlaurylsulfaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakkingen met 30 en 60 tabletten in Alu/PP blisterverpakkingen.  
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE235864

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 april 2002  
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 24 november 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2023