

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piroxicam EG 20 mg capsules  
Piroxicam EG 20 mg dispergeerbare tabletten  
Piroxicam EG 20 mg/ml oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actief bestanddeel is piroxicam.

Iedere capsule bevat 20 mg piroxicam. Hulpstof met bekend effect: Elke capsule bevat 246,40 mg lactose.

Iedere dispergeerbare tablet bevat 20 mg piroxicam. Hulpstof met bekend effect: elke dispergeerbare tablet bevat 320,80 mg lactose.

Iedere ampul bevat 20 mg piroxicam. Hulpstoffen met bekend effect: bevat 100 mg ethanol (96%), 20 mg benzylalcohol en 400 mg propyleenglycol per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Piroxicam EG 20 mg is verkrijgbaar onder de vorm van capsules, dispergeerbare tabletten en ampullen voor intramusculair gebruik.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Piroxicam EG is geïndiceerd voor de symptomatische verlichting van osteoarthritis, reumatoïde arthritis, spondylitis ankylopoetica of inflammatoire opstoten van osteoartrose, 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 piroxicam 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 minimale werkzame dosis te geven gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen. Het voordeel en de verdraagbaarheid van de behandeling moeten binnen 14 dagen worden gecontroleerd. Indien het voortzetten van de behandeling noodzakelijk wordt geacht, dient dit gepaard te gaan met veelvuldige controles.

Aangezien piroxicam in verband is gebracht met een verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties, dient de mogelijke noodzaak van een combinatietherapie met gastroprotectieve agentia (bv. misoprostol of protonpompremmers) zorgvuldig te worden overwogen, in het bijzonder bij oudere patiënten.

*Reumatoïde artritis, osteoartrose en spondylitis ankylopoetica:*

De aanbevolen startdosis bedraagt 10 tot 20 mg, in één inname per dag.

Het gebruik van piroxicam bij artrose moet beperkt worden tot een kortdurende behandeling (maximum 15 dagen) van de acute inflammatoire opstoten.

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

Zoals voor 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 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.

### **Gecombineerde toediening**

De totale dagdosis van piroxicam toegediend in de vorm van harde capsules, tabletten en ampullen mag niet groter zijn dan de totale dagdosis zoals ze hierboven is aangegeven voor de verschillende indicaties.

### Wijze van toediening

#### Oraal gebruik

Piroxicam EG capsules worden toegediend met een weinig vloeistof. Piroxicam EG disperseerbare tabletten mogen als zodanig worden toegediend met een weinig vloeistof of kunnen worden opgelost in minimum 50 ml water alvorens in te slikken. De disperseerbare tabletten en capsules worden ingenomen tijdens de maaltijd.

#### Intramusculaire toediening

Piroxicam EG 20 mg/ml oplossing voor injectie is geschikt voor de aanvangsbehandeling van acute ontstekingsstoelstanden of van acute opstoten van chronische inflammatoire aandoeningen. Voor de verdere behandeling dienen de orale toedieningsvormen (capsules, tabletten) te worden gebruikt. De aanbevolen dosering van Piroxicam EG oplossing voor injectie is dezelfde als die van piroxicam capsules. De intramusculaire inspuiting van Piroxicam EG oplossing voor injectie dient te gebeuren volgens een aseptische techniek in een belangrijke spier en bij voorkeur in het boven-buitenkwadrant van de bil. Een lichte aspiratie vóór de inspuiting is noodzakelijk om zich ervan te vergewissen dat het product niet rechtstreeks in een bloedvat wordt geïnjecteerd.

### 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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.  
Kruisovergevoeligheid met acetylsalicylzuur en andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen is bovendien mogelijk. Piroxicam EG mag daarom niet worden voorgeschreven aan patiënten bij wie astma, nasale poliepen of rhinitis, angioneurotisch oedeem of urticaria optraden na gebruik van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale anti-inflammatoire stoffen.
- Piroxicam is gecontra-indiceerd gedurende het eerste en laatste trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.6 en 5.3).
- Piroxicam EG capsules en dispergeerbare tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactase malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- Piroxicam EG oplossing voor injectie bevat kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per ampul. Deze verklaring is bedoeld ter geruststelling van ouders en kinderen vanwege het lage alcoholgehalte in het product.
- Patiënten met ernstig hartfalen
- Voorgeschiedenis van maagdarmszweren, -bloedingen of – perforaties
- Voorgeschiedenis van maagdarmselselaandoeningen die mensen vatbaar maken voor bloedingsaandoeningen, zoals ulceratieve colitis, ziekte van Crohn, maagdarkanker of diverticulitis
- Patiënten met een actieve maagdarmsweer, inflammatoire maagdarmaandoening of maagdarmbloedingen.
- Concomitant gebruik met andere NSAID's, met inbegrip van COX-2 selectieve NSAID's en acetylsalicylzuur in analgetische doses
- Concomitant gebruik met antistollingsmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie op eender welk geneesmiddel, vooral huidreactie zoals erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom).
- Patiënten met ernstige renale insufficiëntie
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie
- Behandeling van perioperatieve pijn in het kader van een coronaire bypassoperatie (CABG).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

### **Gastro-intestinale (GI) effecten: risico van GI ulceratie, bloeding en perforatie.**

NSAID's, met inbegrip van piroxicam, kunnen ernstige gastro-intestinale voorvallen veroorzaken, met inbegrip van bloeding, ulceratie, en perforatie van de maag, de dunne darm of de dikke darm, die fataal kunnen zijn. Deze ernstige ongewenste voorvallen kunnen eender wanneer voorkomen, met of zonder waarschuwingssymptomen, bij patiënten die worden behandeld met NSAID's.

Blootstelling aan NSAID's gedurende korte of lange termijn gaat gepaard met een verhoogd risico op ernstige GI voorvallen. De toediening van meer dan 20 mg per dag verhoogt het risico op gastro-intestinale bijwerkingen. Aanwijzingen afkomstig van observationele studies suggereren dat piroxicam in verband kan worden gebracht met een hoog risico op ernstige maagdarmtoxiciteit, in vergelijking met andere NSAID's.

Patiënten met significante risicofactoren voor ernstige GI voorvallen dienen pas na een zorgvuldig afwegen van de omstandigheden met Piroxicam EG te worden behandeld (zie rubrieken 4.3 en verder).

De mogelijke noodzaak van een combinatietherapie met gastroprotectieve agentia (bv. misoprostol of protonpompremmers) dient zorgvuldig te worden overwogen (zie rubriek 4.2).

### **Ernstige GI complicaties**

#### **Identificatie van risicopersonen**

Het risico op het ontstaan van ernstige GI complicaties neemt toe met de leeftijd. Een leeftijd ouder dan 70 jaar wordt in verband gebracht met een hoog risico op complicaties. Toediening aan patiënten ouder dan 80 jaar dient te worden vermeden.

Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met orale corticosteroiden, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of plaatjesaggregatieremmers zoals laaggedoseerd acetylsalicylzuur vertonen een verhoogd risico op ernstige GI complicaties (zie hieronder en rubriek 4.5). Evenals met andere NSAID's moet het gebruik van piroxicam in combinatie met protectieve agentia (bv. misoprostol of protonpompremmers) overwogen worden voor deze risicopatiënten.

Alvorens een behandeling in te stellen, is een nauwkeurige anamnese aanbevolen. In geval van vroegere of huidige maagdarmpathologie dient een behandeling met NSAIDs met de nodige voorzichtigheid ingesteld en verder opvolgd te worden. Een systematische opsporing van occult bloed in de faeces 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 gastro-intestinale complicatie gedurende de behandeling vermoed wordt, moet piroxicam onmiddellijk worden stopgezet en dient men een bijkomende klinische evaluatie en behandeling te overwegen.

### **Huidreacties**

Levensbedreigende huidreacties, syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), zijn gemeld in samenhang met het gebruik van Piroxicam EG (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekens en symptomen en moeten van nabij worden opgevolgd i.v.m. huidreacties. Het hoogste risico voor optreden van SJS en TEN doet zich voor gedurende de eerste weken van de behandeling. Wanneer symptomen of tekenen van SJS of TEN (bv. progressieve huiduitslag, dikwijls met blaren en mucosalesies) optreden, moet de behandeling met Piroxicam EG worden stopgezet. De beste resultaten voor het behandelen van SJS en TEN worden behaald in geval van een vroege diagnose en onmiddellijk stopzetten van het verdachte geneesmiddel. Vroege stopzetting gaat samen met een betere prognose. Als de patiënt SJS of TEN ontwikkeld heeft in samenhang met het gebruik van Piroxicam EG, mag Piroxicam EG nooit meer opnieuw aan deze patiënt gegeven worden.

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.

Indien huidreacties optreden (rash, jeuk, uitslag, roodheid, enz.) en/of slijmvliesaantasting (aften, conjunctivitis, enz.) voorkomt of ieder ander teken van overgevoeligheid, dient de behandeling met piroxicam onmiddellijk te worden stopgezet.

### **Renale effecten**

In zeldzame gevallen kunnen de NSAID's een acute interstitiële nefritis, glomerulonefritis, papilnecrose en nefrotisch syndroom veroorzaken. De inhiberende werking van de NSAID's op de synthese van de prostaglandinen is verantwoordelijk voor de vermindering van de nierfunctie die in bepaalde omstandigheden waargenomen wordt, voornamelijk 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, rash, enz.).

### **Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten**

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

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 zijn 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 voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

### **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 de 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 de bejaarde patiënten die vaak een progressieve vermindering van deze functies met de leeftijd vertonen (zie "renale/heptatische effecten" hierboven).

Piroxicam, zoals andere NSAIDs, vermindert de plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het meten van de bloedingstijd. Piroxicam dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in geval van reeds bestaande coagulatiestoornissen.

Zoals geldt voor andere anti-inflammatoire farmaca, is de toediening van piroxicam in combinatie met acetylsalicylzuur of met een ander niet-steroid anti-inflammatoir middel niet aanbevolen omdat er geen afdoende gegevens bestaan waaruit zou blijken dat een dergelijke combinatie een duidelijke verbetering bewerkstelligt, dan die welke met piroxicam alleen wordt bereikt en omdat de mogelijkheid van bijwerkingen wordt vergroot.

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

### **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 NSAIDs dienen alleen en in optimale dosissen te worden gebruikt. Ze mogen slechts uitzonderlijk onderling geassocieerd worden, aangezien de voordelen niet opwegen tegen de nadelen. Dit geldt ook voor de salicylaten.

### Piroxicam EG capsules en dispergeerbare tabletten bevatten lactose

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

### Piroxicam EG capsules, dispergeerbare tabletten en oplossing voor injectie bevatten natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule/dispergeerbare tablet/ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### Piroxicam EG oplossing voor injectie bevat ethanol

Dit middel bevat 100 mg alcohol (ethanol 96%) per ampul van 1 ml. De hoeveelheid per ml in dit middel komt overeen met minder dan 3 ml bier of 1 ml wijn.

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

#### Piroxicam EG oplossing voor injectie bevat benzylalcohol

Dit middel bevat 20 mg benzylalcohol in elke ampul van 1 ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

#### Piroxicam EG oplossing voor injectie bevat propyleenglycol

Dit middel bevat 400 mg propyleenglycol per ampul van 1 ml.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### **Acetylsalicylzuur en andere NSAID's:**

Evenals met andere NSAID's moet het gebruik van piroxicam samen met acetylsalicylzuur of het concomitante gebruik van andere NSAID's, met inbegrip van andere formuleringen van piroxicam, vermeden worden, aangezien er onvoldoende gegevens bestaan die aantonen dat dergelijke combinaties een grotere verbetering teweegbrengen dan deze die bereikt wordt met piroxicam alleen; bovendien wordt de kans op ongewenste reacties erdoor vergroot (zie rubriek 4.4). Humane studies toonden aan dat gelijktijdig gebruik van piroxicam en acetylsalicylzuur de plasmaconcentraties van piroxicam vermindert tot ongeveer 80% van de normale waarde.

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 of bloeding (zie rubriek 4.4).

#### **Antistollingsmiddelen:**

NSAID's, met inbegrip van piroxicam, kunnen de effecten van antistollingsmiddelen, zoals warfarine, vergroten. De antiplaatjesaggregerende werking van de NSAID's, en dus van piroxicam, kan bij combinatie met antistollingsmiddelen van het cumarinetype een verhoogd risico op bloedingen met zich meebrengen, meer bepaald in 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).

#### **Anti-trombotica en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):**

Verhoogd risico op maagdarmbloeding (zie rubriek 4.4).

#### **Antihypertensiva, inclusief diuretica, angiotensine-convertering enzyme (ACE) inhibitoren en angiotensine receptor blokkers (AIIA) en bèta-blokkers**

NSAID's kunnen de werkzaamheid van diuretica en andere antihypertensiva, waaronder ACE-remmers, AIIA en bèta-blokkers, verminderen. De NSAID's kunnen natriumretentie en oedemen veroorzaken en derhalve de doeltreffendheid van een antihypertensieve behandeling verminderen; ze interfereren met het natriuretisch effect van de diuretica, voornamelijk de lisdiuretica.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of AIIA en/of een diureticum met een remmer van de cyclo-oxygenase de nierfunctie verslechteren en dus leiden tot acuut nierfalen, meestal reversibel.

Het optreden van deze interacties moet worden overwogen bij patiënten die piroxicam in combinatie met een ACE-remmer of AIIA en/of een diureticum nemen. Deze geneesmiddelen moeten daarom met

voorzichtigheid gelijktijdig worden toegediend, vooral bij oudere patiënten. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en de noodzaak tot controle van de nierfunctie moet worden beoordeeld aan het begin van de gecombineerde therapie en daarna op periodieke basis gedurende de hele therapie.

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

#### **Lithium en andere eiwitgebonden stoffen**

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

#### **Cimetidine**

De resultaten van twee verschillende studies tonen aan dat de absorptie van piroxicam licht verhoogd is na toediening van cimetidine, zonder wijziging van de eliminatieparameters. Bij toediening van cimetidine nemen de oppervlakte onder de curve (tijd van 0 tot 120h) en de piekconcentraties van piroxicam toe met ongeveer 13 à 15%. De eliminatieconstante en de serumhalfwaardetijd vertonen geen significante verschillen. De geringe toename van de absorptie, hoewel significant, blijkt klinisch niet relevant te zijn.

#### **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. De gelijktijdige toediening van piroxicam en digoxine of digitoxine beïnvloedt de bloedspiegels van geen van deze stoffen.

#### **Methotrexaat**

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

#### **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 de ruptuur van de ovariële follikels, hetgeen kan geassocieerd worden met een omkeerbaar verminderde vruchtbaarheid bij sommige vrouwen. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient het stoppen van NSAID's, inclusief piroxicam, te worden overwogen.

### Zwangerschap

Het gebruik van piroxicam gedurende de zwangerschap wordt niet aanbevolen. Het gebruik is gecontra-indiceerd gedurende het eerste en laatste trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Piroxicam remt de synthese en de vrijzetting van prostaglandinen door een effect op het prostaglandine-biosynthetase. Dit effect gaat gepaard met een toegenomen frequentie van dystokie en uitgestelde baring bij drachtige dieren, indien de toediening van het middel tot de laatste stadia van de zwangerschap werd voortgezet. Uit dierenonderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Inhibitie van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap nadelig beïnvloeden. Epidemiologische studies tonen een verhoogd risico op abortie, cardiovasculaire malformaties en gastroschisis aan, na het gebruik van inhibitoren van de prostaglandine synthese vroeg in de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformaties nam toe van minder dan 1% naar ongeveer 1,5%. Men vermoedt dat het risico verhoogt met de dosering en duur van de behandeling.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van piroxicam leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Bovendien zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling tijdens het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Piroxicam is daarom gecontra-indiceerd tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, en mag niet tijdens het tweede trimester van de zwangerschap gebruikt worden, tenzij strikt noodzakelijk. Indien piroxicam gebruikt wordt tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te 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 vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met piroxicam moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandineremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- nierfunctiestoornissen (zie hierboven)

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

- een mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregerend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan ontstaan.
- inhibitie van de baarmoedercontracties wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

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

De volgende waarschuwing geldt uitsluitend voor Piroxicam EG oplossing voor injectie: benzylalcohol kan de placenta passeren (zie rubriek 4.4).

### 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. Gebruik van piroxicam tijdens borstvoeding wordt ontraden omdat de klinische veiligheid in die omstandigheden niet is aangetoond.

Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar over de effecten van piroxicam bij neonati/zuigelingen.

Er moet worden beslist om ofwel op te houden met borstvoeding, ofwel de behandeling met Piroxicam EG te onderbreken of ervan af te zien, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind ten opzichte van het voordeel van behandeling voor de vrouw.

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende voorvallen zijn gemeld bij patiënten die piroxicam krijgen met:

Frequentiecategorieën: 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).

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

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Tinnitus (vaak) en gevallen van doofheid (niet bekend) werden gesignaleerd. Gevallen van vermindering van de gehoorscherppte werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met piroxicam (niet bekend).

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Overgevoelighedsreacties zoals anafylactische reacties (zelden), bronchospasme (niet bekend), urticaria (zelden), angio-oedeem (zelden), vasculitis (niet bekend) en serumziekte (zelden) werden gemeld. Metabole wijzigingen zoals hypoglycemie (soms), hyperglycemie (vaak), gewichtstoename (vaak) of –vermindering (niet bekend) zijn gemeld. Gevallen van malaise en vermoeidheid werden ook gerapporteerd (niet bekend).

Enkele keren is melding gemaakt van een voorbijgaande pijn op de plaats van de intramusculaire inspuiting van Piroxicam EG oplossing voor injectie. Bovendien kunnen zich een lokaal branderig gevoel alsook lokale weefselreacties zoals de ontwikkeling van steriele abcessen en necrose van onderhuids vet occasioneel voordoen (niet bekend).

#### Hart-en bloedvataandoeningen

Bij een klein percentage van de behandelende patiënten is oedeem, voornamelijk enkeloedeem (vaak), gemeld. Men heeft ook bloeddrukverhoging (niet bekend), hartkloppingen (soms) en hartfalen (niet bekend) gemeld. Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAIDs (vooral bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kunnen worden met een klein toegenomen risico van trombose in de arteriën (niet bekend) (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

### Zenuwstelselaandoeningen

Als bijwerkingen op het C.Z.S. werden gevallen van vertigo (vaak), draaierigheid (vaak), hoofdpijn (vaak), slaperigheid (vaak), slapeloosheid (niet bekend), depressie (niet bekend), nervositas (niet bekend), hallucinaties (niet bekend), stemmingsveranderingen (niet bekend), abnormale dromen (niet bekend), mentale verwarring (niet bekend), tremor (niet bekend), paresthesieën (niet bekend) en aseptische meningitis (niet bekend) gemeld.

### Maagdarmstelselaandoeningen

Stomatitis (soms), anorexie (vaak), epigastrische pijn (vaak), gastritis (niet bekend), misselijkheid (vaak), braken (vaak), constipatie (vaak), abdominale last (vaak), flatulentie (vaak), diarree (vaak), buikpijn (vaak), indigestie (vaak), perforaties (niet bekend), ulceratie (niet bekend) en erosie van het maagdarmslijmvlies met occult bloedverlies, haematemesis of melaena (niet bekend). Enkele gevallen van pancreatitis werden gemeld (niet bekend).

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Behalve wijzigingen van het bloedbeeld is ook een verlaging van het hemoglobinegehalte en van het hematocriet, zonder duidelijk gastro-intestinaal bloedverlies, voorgekomen (niet bekend). Melding is gemaakt van anemie (vaak), trombocytopenie (zelden), non-trombocytopenische purpura (Henoch-Schönlein) (niet bekend), leukopenie (zelden) en eosinofilie (Zelden), aplastische anemie (zelden), hemolytische anemie (zelden), pancytopenie (zelden) en epistaxis (niet bekend).

### Immuunsysteemaandoeningen

De volgende bijwerkingen werden gemeld: serumziekte (zelden) en anaphylaxie (zelden).

### Lever- en galaandoeningen

Wijzigingen van verscheidene leverfunctieparameters zijn waargenomen. Evenals met de meeste andere niet-steroidale anti-inflammatoire middelen kan verhoging van de serumtransaminasen voorkomen tijdens de behandeling met piroxicam (zie rubriek 4.4) (niet bekend). Melding is gemaakt van geelzucht (niet bekend) en letale hepatitis (niet bekend). Indien de leverfunctietests verstoord blijven of verergeren en indien de tekens en symptomen van leveraantasting manifest worden, is het noodzakelijk de behandeling stop te zetten.

### Ademhalingsstelsel-, borstkas-, mediastinumaandoeningen

Dyspnoe, en bronchospasme werden gemeld (niet bekend).

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Overgevoelighedsreacties van de huid, gewoonlijk in de vorm van uitslag en jeuk (soms), en exfoliatieve dermatitis (niet bekend) zijn gemeld. Foto-allergische reacties werden met de behandeling met piroxicam in verband gebracht (zelden). Er is ook melding gemaakt van bulleuze huidreacties (Serious Cutaneous Adverse Reactions, SCAR's – zie rubriek 4.4) van het type erythema multiforme met aantasting van de slijmvliezen (Stevens-Johnson-syndroom) (zeer zelden), necrolyse van de epidermis (Lyell-syndroom) (zeer zelden), urticaria (zelden), angio oedeem (zelden), niet-trombocytopenische purpura (zelden), erythema multiforme (niet bekend), vesiculobulleuze reacties (niet bekend), onycholyse (niet bekend) en alopecie (niet bekend).

Fixed-drug eruption (zie rubriek 4.4) (niet bekend).

### Nier- en urinewegaandoeningen

Zoals dit ook voorkomt bij andere niet-steroidale anti-inflammatoire stoffen is een reversibele stijging van het bloedureumgehalte bij sommige patiënten waargenomen (vaak). Deze verhoging is niet progressief gedurende het verloop van de behandeling met piroxicam: er wordt immers een plateau bereikt waarna bij het staken van de behandeling, het ureumgehalte tot of naar de uitgangswaarde terugkeert. Er kan zich een stijging van het serumcreatininegehalte voordoen (soms).

In zeldzame gevallen kunnen de NSAIDs een acute interstitiële nefritis (zelden) veroorzaken. De inhiberende werking van de NSAIDs op de synthese van de prostaglandinen is verantwoordelijk voor de

vermindering van de nierfunctie die in bepaalde omstandigheden waargenomen wordt, voornamelijk wanneer de nierdoorbloeding reeds aangetast is, zoals bij ernstige hartdecompensatie, dehydratie, nefrotisch syndroom, levercirrose of reeds bestaand nierlijden. De volgende bijwerkingen werden ook gemeld: nefrotisch syndroom (zelden) en nierfalen (zelden). Er is melding gemaakt van glomerulonefritis (niet bekend).

#### Oogaandoeningen

Gevalen van wazig zien (soms) en gezwollen oogleden (niet bekend) of oogirritaties (niet bekend) zijn gemeld. Routine- oogonderzoek en spleetlamponderzoek hebben geen aanwijzingen van veranderingen ter hoogte van het oog geleverd.

#### Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen

Er is melding gemaakt van een verminderde vrouwelijke fertiliteit (niet bekend).

#### Andere

Gevalen van positieve antinucleaire antistoffen zijn zelden gemeld bij met piroxicam behandelde patiënten (niet bekend).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie : Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Overdosering**

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

Hoewel geen enkele studie hierover werd uitgevoerd, is het waarschijnlijk niet nuttig om een hemodialyse uit te voeren om piroxicam te elimineren, wegens de sterke proteïnebinding van dit geneesmiddel.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Niet-Steroïdaal Anti-Inflammatoir middel, ATC-code: M01AC01

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

#### Werkingsmechanisme

Piroxicam is een niet-steroïdale anti-inflammatoire stof die ook analgetische en antipyretische eigenschappen bezit. Het werkingsmechanisme ervan is niet volledig opgehelderd.

Uit van elkaar onafhankelijk verrichte onderzoeken in vitro en in vivo is echter gebleken dat piroxicam ingrijpt op verscheidene niveaus van de immuniteits- en ontstekingsreacties, namelijk door:

- remming van synthese van prostaanzuur, met inbegrip van de prostaglandinen, door een omkeerbare inhibitie van het enzym cyclo-oxygenase
- remming van de aggregatie van de neutrofiële 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 superoxyde-anionen door de neutrofiële cellen
- vermindering van de productie van reumafactor zowel op systemisch niveau als in het synoviaal vocht bij patiënten met seropositieve reumatoïde artritis.

Het is vastgesteld dat Piroxicam EG niet werkt door stimulering van het hypofysebijniersysteem. 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 EG wordt goed geresorbeerd na orale toediening. De orale toediening van piroxicam met een maaltijd wijzigt niet de mate van zijn absorptie, maar vertraagt lichtjes de snelheid van zijn absorptie.

De plasmahalfwaardetijd bij de mens is ongeveer 35 - 70 uur. Stabiele plasmaconcentraties blijven gedurende de gehele dag gehandhaafd bij eenmaal 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 die welke bij het bereiken van het initieel evenwichtspunt (steady state) worden waargenomen. Na orale toediening van 10 mg en 20 mg piroxicam zijn de bereikte plasmaspiegels evenredig met 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 plasmapieken teweeg van 1,5 à 2 µg/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 2e dag van de behandeling bereikt. De steady state concentraties, de oppervlakten onder de curven en de serumhalfwaardetijden gelijk zijn op die welke bereikt worden na herhaalde toediening van piroxicam volgens een doseringsschema van 20 mg per dag.

Uit een vergelijkend onderzoek naar de biologische beschikbaarheid van piroxicam na meermalige toediening per os en langs intramusculaire weg is gebleken dat de serumspiegels van piroxicam duidelijk hoger zijn na intramusculaire inspuiting tijdens de eerste 45 minuten na de toediening op de eerste dag, gedurende 30 minuten op de 2e dag en gedurende 15 minuten op de 7e dag. Voorts bleken de beide toedieningsvormen bio-equivalent te zijn.

### Biotransformatie en eliminatie

Piroxicam wordt in sterke mate gebiotransformeerd en minder dan 5 % van de dagelijkse dosis wordt onveranderd in de urine en de faeces uitgescheiden. Het metabolisme van piroxicam wordt hoofdzakelijk gemedieerd via 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 met de urine. De plasmahalfwaardetijd bij de mens is ongeveer 50 uur.

Piroxicam dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten van wie op basis van de antecedenten/ervaringen met andere substraten voor CYP2C9 geweten is of vermoed wordt dat ze trage metabolisatoren van CYP2C9 zijn, en dit omdat zij abnormaal verhoogde plasmaconcentraties kunnen hebben als gevolg van een verminderde metabole 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 metabolisator genotype) 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

#### Piroxicam EG 20 mg capsules

##### *Inhoud capsule*

Lactose, maïszetmeel, magnesiumstearaat, natriumlaurilsulfaat

##### *Capsule zelf*

Titaniumdioxide (E171), gelatine

#### Piroxicam EG 20 mg dispergeerbare tabletten

Lactose, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat, natriumlaurilsulfaat, crospovidone

#### Piroxicam EG 20 mg/ml oplossing voor injectie

Nicotinamide, benzylalcohol, natriumhydroxide, watervrij natriumdiwaterstoffosfaat, ethanol 96%, hydrochloridezuur 36%, propyleenglycol, water

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Piroxicam EG 20 mg capsules en Piroxicam EG oplossing voor injectie

3 jaar

#### Piroxicam EG 20 mg dispergeerbare tabletten

30 maanden.

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

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).  
Bewaren beschermd tegen licht.

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

Piroxicam EG 20 mg capsules  
Blisterverpakking met 30 capsules.

Piroxicam EG 20 mg dispergeerbare tabletten  
Blisterverpakking met 30 dispergeerbare tabletten.

Piroxicam EG 20 mg/ml oplossing voor injectie  
Verpakking met 6 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

Piroxicam EG 20 mg capsules: BE167054  
Piroxicam EG 20 mg dispergeerbare tabletten: BE167115  
Piroxicam EG 20 mg/ml oplossing voor injectie: BE228076

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/03/2006  
Datum van laatste verlenging: 20/01/2006

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

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2024