

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BREXIN 20 mg compresse.
BREXIN 20 mg compresse effervescenti.
BREXIN 20 mg granulato per soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse

Una compressa contiene:
Piroxicam-b-ciclodestrina mg 191.2 (pari a piroxicam mg 20).

Eccipiente con effetto noto: Lattosio monoidrato, sodio

Compresse effervescenti

Una compressa effervescente contiene:
Piroxicam-b-ciclodestrina mg 191.2 (pari a piroxicam mg 20).

Eccipienti con effetto noto: Lattosio monoidrato, aspartame, 50 mg di sodio equivalente al 2,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Granulato per soluzione orale

Una bustina bipartita di granulato contiene:
Piroxicam-β-ciclodestrina mg 191.2 (pari a piroxicam mg 20).

Eccipienti con effetto noto: Sorbitolo e aspartame.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, compresse effervescenti, granulato per soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Piroxicam è indicato per il trattamento sintomatico di osteoartrosi, artrite reumatoide o spondilite anchilosante. A causa del suo profilo di sicurezza piroxicam non è un FANS di prima scelta (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4). La decisione di prescrivere piroxicam deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La prescrizione di piroxicam deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con malattie reumatiche infiammatorie o degenerative.

La dose massima giornaliera raccomandata è 20 mg.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile del trattamento che occorre per controllare i sintomi. Il beneficio e la tollerabilità del trattamento devono essere rivalutati entro 14 giorni. Se è necessario proseguire il trattamento, quest'ultimo deve essere associato ad una rivalutazione frequente. Poiché l'impiego di piroxicam ha mostrato di essere associato ad un aumento del rischio di complicazioni a carico del tratto gastrointestinale, l'eventuale necessità di una terapia

combinata con agenti gastro-protettori (ad es. misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere attentamente valutata, in particolare in pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Il dosaggio e le indicazioni nei bambini non sono stati ancora stabiliti.

Anziani

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati

Modo di somministrazione

Brexin deve essere somministrato una volta al giorno.

Compresse:

1 compressa al giorno. La compressa è per uso orale. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in parti uguali. Per dividere la compressa occorre porla su una superficie piana con l'incisione mediana rivolta verso l'alto spezzarla con una leggera pressione del pollice.

Compresse effervescenti:

1 compressa effervescente al giorno. La compressa è per uso orale. Sciogliere completamente la compressa effervescente in un bicchiere d'acqua.

Granulato per soluzione orale:

1 bustina a dose intera (20mg) al giorno. La polvere è per uso orale. Aprendo la bustina lungo la linea indicata "meta' dose" si ottiene una dose di 10 mg. Aprendo la bustina lungo la linea indicata "dose intera" si ottiene una dose di 20 mg.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Precedenti anamnestici di ulcera, emorragia o perforazione gastrointestinale.
- Pregressi disturbi gastrointestinali che predispongono a disturbi emorragici quali colite ulcerosa, morbo di Crohn, tumore gastrointestinale o diverticolite.
- Pazienti con ulcera peptica attiva, disturbi infiammatori gastrointestinali o sanguinamento gastrointestinale. Pazienti con gastriti, dispepsie, gravi disturbi epatici e renali, moderata o severa insufficienza cardiaca, grave ipertensione, alterazioni ematiche gravi, diatesi emorragica. Uso concomitante di altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 ed acido acetilsalicilico, somministrati a dosi analgesiche. Uso concomitante di anticoagulanti Storia di gravi reazioni allergiche da farmaco di qualsiasi tipo, in particolare reazioni cutanee come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica. Precedenti reazioni cutanee (indipendentemente dalla gravità) al piroxicam, ad altri FANS e ad altri medicinali.
- Gravidanza accertata o presunta, durante l'allattamento con latte materno e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

Esiste la possibilità di sensibilità crociata con acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei. Il prodotto non deve essere somministrato ai pazienti nei quali l'acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei provocano sintomi di asma, rinite, poliposi nasale, angioedema, orticaria.

Le formulazioni in compresse effervescenti ed in bustine contengono aspartame come dolcificante e pertanto ne è controindicato l'uso nei casi di fenilchetonuria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose più bassa efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi.

Il beneficio clinico e la tollerabilità del trattamento devono essere rivalutati periodicamente ed il trattamento deve essere interrotto immediatamente alla comparsa dei primi segni di reazioni cutanee o di eventi gastrointestinali importanti.

Effetti gastrointestinali (GI), rischio di ulcerazione, sanguinamento e perforazione gastrointestinale

I FANS incluso piroxicam, possono causare gravi eventi gastrointestinali inclusi sanguinamento, ulcerazione e perforazione dello stomaco, dell'intestino tenue o del colon, che possono essere fatali. Questi gravi eventi avversi possono verificarsi in qualsiasi momento, con o senza sintomi premonitori, in pazienti in trattamento con i FANS.

L'esposizione, sia di breve che di lunga durata, ai FANS comporta un aumento del rischio di gravi eventi GI. Le evidenze provenienti dagli studi osservazionali suggeriscono che piroxicam, rispetto agli altri FANS, può essere associato ad un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale.

I pazienti con fattori di rischio significativi per gravi eventi GI devono essere trattati con piroxicam solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 4.3 ed il par. qui di seguito riportato).

L'eventuale necessità di una terapia combinata con agenti gastro-protettori (ad es. misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere valutata con attenzione (vedere paragrafo 4.2).

Gravi complicazioni gastrointestinali

Identificazione dei soggetti a rischio

Il rischio di sviluppare gravi complicazioni gastrointestinali aumenta con l'età. Un'età superiore a 70 anni è associata ad un elevato rischio di complicazioni. La somministrazione a pazienti di età superiore ad 80 anni deve essere evitata.

I pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi per via orale, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), anticoagulanti come warfarin o antiaggreganti piastrinici, come acido acetilsalicilico a bassi dosaggi, hanno un maggiore rischio di gravi complicazioni gastrointestinali (vedere di seguito e paragrafo 4.5). Come con altri FANS, l'uso di piroxicam in associazione ad agenti gastro-protettori (per es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere preso in considerazione in questi pazienti a rischio.

I pazienti ed i medici devono prestare attenzione ai segni e sintomi di ulcera e/o sanguinamenti gastrointestinali durante il trattamento con piroxicam. Ai pazienti deve essere chiesto di segnalare qualsiasi nuovo o insolito sintomo addominale che dovesse verificarsi durante il trattamento. Se nel corso del trattamento si sospetta una complicazione gastrointestinale, l'uso di piroxicam deve essere interrotto immediatamente e deve essere presa in considerazione un'ulteriore valutazione clinica ed un trattamento alternativo.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per piroxicam.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con piroxicam soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Il piroxicam, come altri FANS, diminuisce il potere aggregante piastrinico ed allunga il tempo di coagulazione; tale caratteristica deve essere considerata qualora si effettuino esami ematologici e qualora un paziente sia in trattamento con altre sostanze inibenti l'aggregazione piastrinica.

I pazienti nei quali la funzionalità renale risulti alterata devono essere periodicamente monitorati in quanto in questi pazienti l'inibizione della sintesi delle prostaglandine causata dal piroxicam può comportare una grave diminuzione della perfusione renale che può esitare in insufficienza

renale acuta. Al riguardo, i pazienti anziani e quelli in terapia diuretica sono da considerare a rischio.

Nei pazienti disidratati esiste un rischio di coinvolgimento della funzione renale.

Cautela deve essere pure adottata nel trattamento di pazienti con ridotta funzionalità epatica. Anche per questi è consigliabile ricorrere al monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio specialmente in caso di trattamento prolungato.

Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti, possono insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di terapie con FANS si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici.

È consigliabile, inoltre, controllare frequentemente il tasso glicemico nei pazienti diabetici e il tempo di protrombina nei soggetti che effettuano un concomitante trattamento anticoagulante con derivati dicumarolici.

Reazioni cutanee

Le evidenze provenienti dagli studi osservazionali suggeriscono che piroxicam, rispetto agli altri FANS non-oxicam, può essere associato ad un rischio più elevato di gravi reazioni cutanee.

Con l'uso del BREXIN sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN).

I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio d'insorgenza di SJS e TEN si ha nelle prime settimane di trattamento.

Se si verificano i sintomi o i segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con BREXIN deve essere sospeso.

I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.

Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN con l'uso di BREXIN, BREXIN non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

Con piroxicam sono stati segnalati casi di eruzione fissa da farmaci (FDE). Piroxicam non deve essere reintrodotta in pazienti con anamnesi di FDE correlata a piroxicam. Potrebbe verificarsi una potenziale reazione crociata con altri oxicam.

Effetti epatici

Piroxicam può causare epatite fatale e ittero. Benché queste reazioni siano rare, l'assunzione di piroxicam deve essere interrotta se i test della funzionalità epatica si mantengono fuori dalla norma o peggiorano, se compaiono segni e sintomi clinici compatibili con un quadro di malattia epatica o in caso di manifestazioni sistemiche (per es. eosinofilia, eruzione cutanea ecc.).

Metabolizzatori scarsi dei substrati di CYP2C9

Nei pazienti che sono noti o sospetti metabolizzatori scarsi di CYP2C9 in base a precedente anamnesi/esperienza con altri substrati di CYP2C9, piroxicam deve essere somministrato con cautela perché possono presentare livelli plasmatici eccessivamente elevati a causa della ridotta clearance metabolica (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di piroxicam, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di piroxicam dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

Compresse effervescenti

Questo medicinale contiene 50 mg di sodio per compressa, equivalente al 2,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 15mg di aspartame. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Questo può essere rischioso in pazienti affetti da fenilchetonuria.

Compresse

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Granulato per soluzione orale

Questo medicinale contiene 15 mg di aspartame per bustina. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Questo può essere rischioso in pazienti affetti da fenilchetonuria.

Questo medicinale contiene 2,7 g di sorbitolo per bustina. Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Acido acetilsalicilico o altri FANS. Come con altri FANS, l'uso di piroxicam insieme all'acido acetilsalicilico o ad altri FANS, incluse le altre formulazioni di piroxicam, deve essere evitato poiché i dati disponibili non consentono di dimostrare che queste combinazioni producono un miglioramento maggiore di quello ottenuto con piroxicam da solo; inoltre, la possibilità di comparsa di reazioni avverse è aumentata (vedere paragrafo 4.4.).

Gli studi nell'uomo hanno dimostrato che l'uso concomitante di piroxicam e acido acetilsalicilico riduce la concentrazione plasmatica di piroxicam di circa l'80% del valore abituale (vedere paragrafo 4.3).

Piroxicam interagisce con acido acetilsalicilico, con altre sostanze antiinfiammatorie non steroidee e con sostanze che inibiscono l'aggregazione piastrinica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcera o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS, incluso piroxicam, possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin. Pertanto, l'uso di piroxicam insieme agli anticoagulanti come il warfarin deve essere evitato (vedere paragrafo 4.3).

Antiaggreganti piastrinici ed inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI): aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4.).

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II e beta-bloccanti: I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi, verosimilmente bloccando la sintesi delle prostaglandine. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa), la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono piroxicam in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

In caso di contemporanea assunzione di farmaci contenenti potassio o di diuretici che

determinano una ritenzione di potassio esiste un ulteriore rischio di un aumento della concentrazione di potassio nel siero (iperpotassiemia).

Litio: La contemporanea somministrazione di litio e FANS provoca aumento dei livelli plasmatici del litio; pertanto è necessario un monitoraggio di tali livelli all' inizio, durante e al termine del trattamento con piroxicam. .

Metotressato: quando il metotressato viene somministrato insieme ai FANS, tra cui piroxicam, i FANS possono ridurre l'eliminazione del metotressato e causare un aumento dei livelli plasmatici di quest'ultimo. Si raccomanda cautela, soprattutto nei pazienti che assumono metotressato ad alti dosaggi.

Piroxicam si lega molto alle proteine ed è quindi probabile che spiazzati altri farmaci legati alle proteine. I medici dovranno tenere sotto controllo i pazienti in trattamento con piroxicam e farmaci ad alto legame proteico per eventuale aggiustamento dei dosaggi. In seguito a somministrazione di cimetidina l'assorbimento del piroxicam fa registrare un lieve aumento. Questo incremento, comunque, non ha dimostrato di essere clinicamente significativo.

Evitare l'assunzione di alcool.

Il piroxicam può diminuire l'efficacia dei dispositivi intrauterini.

È sconsigliato l'uso degli antiinfiammatori non steroidei contemporaneamente a farmaci chinolonici.

Ciclosporina e Tacrolimus: vi è un possibile incremento del rischio di nefrotossicità quando i FANS vengono somministrati insieme a ciclosporina o a Tacrolimus.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Piroxicam è controindicato durante la gravidanza, accertata o presunta, e l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrione/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di FANS potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo l'interruzione del trattamento.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);

- disfunzione renale (vedere sopra),
La madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può
occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, BREXIN è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

I dati dimostrano che la concentrazione di piroxicam nel latte materno è compresa tra l'1 % e il 3% della concentrazione nel plasma materno. Piroxicam è controindicato durante l'allattamento con latte materno dal momento che la sicurezza nel neonato non è stata ancora stabilita (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

L'uso di piroxicam potrebbe compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che stanno tentando di concepire. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono in fase di indagine della fertilità, si deve considerare l'interruzione della terapia con piroxicam.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Piroxicam può modificare lo stato di vigilanza in modo tale da compromettere la guida di autoveicoli e l'impegno in attività che richiedono prontezza di riflessi.

4.8 Effetti indesiderati

In associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Come per altre sostanze ad azione analoga, sono stati osservati in alcuni pazienti aumenti dell'azotemia che non progrediscono, con il protrarsi della somministrazione, oltre un certo livello; ritornano ai valori normali una volta sospesa la terapia.

Gli effetti indesiderati nella tabella sottostante sono elencati secondo classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, definita usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); molto raro ($< 1/10,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione Avversa	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Comune
	Anemia aplastica, anemia emolitica, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, pancitopenia	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Malattia da siero, anafilassi, edema allergico (del volto e delle mani)	Raro
	Ipersensibilità	Non nota

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ritenzione di liquidi, ipoglicemia, iperglicemia, aumento anomalo del peso, appetito ridotto, anoressia	Non nota
Disturbi psichiatrici	Depressione, sogni anormali, allucinazioni, insonnia, stato confusionale, umore alterato, nervosismo, eretismo	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro, sonnolenza	Non comune
Patologie dell'occhio	Visione annebbiata	Non comune
	Compromissione della visione	Raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine, tinnitus	Comune
	Udito compromesso	Non nota
Patologie vascolari	Vasculite, shock (sintomi premonitori)	Non nota
	Ictus, ipertensione	Non nota
	porpora di Henoch-Schonlein	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Broncospasmo, epistassi	Non nota
Patologie gastrointestinali	Fastidio addominale, dolore addominale, stipsi, diarrea, fastidio o dolore epigastrico, flatulenza, nausea, vomito, dispepsia	Comune
	Stomatite ulcerosa	Non comune
	Gastrite, sanguinamento gastrointestinale, perforazione gastrointestinale, melena, ematemesi, ulcera peptica, pancreatite, secchezza orale	Non nota
	Esacerbazione di colite*, Morbo di Crohn*	Non nota
Patologie epatobiliari	Ittero (rari casi di epatite fatale)	Raro
	Epatite	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito	Comune
	Reazione di fotosensibilità, orticaria, angioedema, porpora non	Raro

	trombocitopenica,	
	Gravi reazioni avverse cutanee (SCARs): Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi tossica epidermica (TEN) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Alopecia, desquamazione cutanea, eritema multiforme, ecchimosi, sudorazione, crescita delle unghie anormale	Non nota
	Eruzione fissa da farmaci (vedere paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie renali e urinarie	Nefrite interstiziale, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica, insufficienza renale	Raro
	Disfunzione vescicolare	Molto raro
	Ematuria, disuria	Non nota
	Insufficienza renale acuta	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	Raro
	Malessere, astenia	Non nota
Patologie cardiache	infarto del miocardio, insufficienza cardiaca	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Infertilità femminile	Non nota
Esami diagnostici	Prove di funzionalità epatica aumentate	Raro
	Transaminasi aumentate, peso aumentato, anticorpo antinucleo positivo, test ematologico anormale, emoglobina ridotta, ematocrito ridotto	Non nota

* vedere paragrafo 4.4

Le reazioni avverse più comunemente osservate sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Ci sono i presupposti perché BREXIN risulti meglio tollerato a livello gastrointestinale rispetto al piroxicam non complessato; la minor persistenza del principio attivo nel lume gastrointestinale riduce, infatti, il rischio di irritazioni da contatto.

La terapia con piroxicam deve essere sospesa se si manifestano segni e sintomi clinici di disturbi epatici.

Sono stati riferiti alcuni casi di insufficienza renale acuta, ritenzione idrica, che può manifestarsi in forma di edema soprattutto nelle regioni declivi degli arti inferiori o di disturbi cardiocircolatori (ipertensione, scompenso).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi: i sintomi più indicativi di sovradosaggio sono cefalea, vomito, sonnolenza, vertigini e sincope.

In caso di sovradosaggio è indicata una terapia sintomatica di sostegno.

Sebbene non siano stati effettuati studi finora, l'emodialisi non è probabilmente utile per facilitare l'eliminazione del piroxicam, poiché il farmaco è caratterizzato da un elevato legame con le proteine plasmatiche.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antinfiammatori/antireumatici non steroidei, codice ATC: M01AC01.

Meccanismo d'azione

Il piroxicam, appartenente alla classe delle carbossiamidi-N-eterocicliche benzotiaziniche, è il primo composto di una nuova classe di FANS, gli oxicam. Il piroxicam esplica attività antiinfiammatoria, analgesica ed antipiretica, azioni farmacologiche simili a quelle degli altri antiinfiammatori non steroidei.

Effetti farmacodinamici

Studi animali hanno dimostrato che piroxicam influenza la migrazione delle cellule ai siti di infiammazione. Come altri FANS, piroxicam interferisce con la sintesi di prostaglandine inibendo la cicloossigenasi. A differenza dell'indometacina, piroxicam è un inibitore reversibile della sintesi di prostaglandine. In uno studio condotto su 9 pazienti con artrite reumatoide attiva, piroxicam (20 mg/die per 15 giorni) ha dimostrato di abbassare in maniera marcata la funzione delle cellule polimorfonucleate (PMN), la produzione di anioni superossido nel sangue periferico e nel liquido sinoviale e la concentrazione di PMN e PMN elastasi nel liquido sinoviale. La modulazione delle risposte dei PMN può contribuire all'azione antiinfiammatoria del piroxicam.

BREXIN è una nuova formulazione di piroxicam nella quale il composto attivo si trova complessato con β -ciclodestrina.

La β -ciclodestrina, un oligosaccaride ciclico derivante dalla idrolisi enzimatica dell'amido comune, grazie alla particolare struttura chimica di cui è dotata, può formare complessi di inclusione ("incapsulazione molecolare") con vari farmaci, migliorandone le caratteristiche di solubilità, stabilità e biodisponibilità.

Piroxicam- β -ciclodestrina è risultato dotato di elevata solubilità in acqua e di un assorbimento più rapido rispetto a piroxicam dopo somministrazione orale.

La migliore solubilità porta ad un rapido incremento dei livelli plasmatici di piroxicam e ad un precoce raggiungimento del valore di picco che si estrinseca clinicamente con una più rapida insorgenza ed una maggior intensità dell'effetto antalgico ed antiflogistico.

Immodificato rispetto a piroxicam risulta invece nel BREXIN il protratto tempo di emivita plasmatica, che rende possibile la somministrazione di un'unica dose giornaliera.

BREXIN, grazie alle sue proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche, si rivela idoneo nel trattamento di affezioni di natura reumatica e/o flogistica con marcata componente algica, tale da compromettere seriamente le condizioni generali e la normale attività dei pazienti e nelle quali si riveli necessario un intervento terapeutico di rapida ed intensa efficacia.

Efficacia e sicurezza clinica

Nel test dell'edema plantare da carragenina, BREXIN ha presentato una attività antiinfiammatoria più precoce rispetto a quella del piroxicam; nelle prime ore dalla somministrazione, infatti, BREXIN è risultato 2-3 volte più attivo del piroxicam sia per via orale.

L'attività analgesica è stata studiata nel topo, per via orale, nel test di convulsioni da fenilchinone; dopo 5 minuti dal trattamento, con BREXIN è stato ottenuto il 99% e con piroxicam il 78% del massimo effetto inibitorio. L'attività si è mantenuta costante, per entrambi i preparati, nelle due ore successive al trattamento.

I valori di indice terapeutico per BREXIN e piroxicam sono stati calcolati sulla base dei raffronti tra gli effetti antiinfiammatori, valutati nel ratto mediante il test dell'edema plantare da carragenina, e quelli gastrolesivi osservati nella stessa specie animale.

BREXIN per via orale è risultato possedere un indice terapeutico 2.65 volte maggiore rispetto a piroxicam orale.

Il miglioramento della tollerabilità gastrointestinale di BREXIN è stato confermato nell'uomo da tre studi controllati in doppio-cieco in cui la presenza di sangue nelle feci è stata valutata mediante la tecnica degli eritrociti marcati con ⁵¹Cr. In tutti gli studi la durata del trattamento è stata di 28 giorni. Due studi hanno dimostrato una significativamente minore perdita di sangue nelle feci con BREXIN verso la fine del periodo di studio di 4 settimane, mentre nel terzo studio è stato osservato un trend analogo.

In un ulteriore studio è stato effettuato un confronto della tollerabilità gastrica di BREXIN, piroxicam, indometacina e placebo dopo somministrazione per un arco di 14 giorni: è stata anche valutata la differenza di potenziale a livello della parete gastrica (GPD max). BREXIN ha prodotto minori effetti su questo parametro di piroxicam e indometacina con una correlazione positiva tra GPD max e risultati all'esame endoscopico.

BREXIN presenta, pertanto, un più favorevole rapporto tra attività farmacodinamica e gastrotossicità, rispetto al piroxicam.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Per somministrazione orale di BREXIN viene assorbita in circolo la sola sostanza attiva (piroxicam) e non il complesso come tale.

Nel volontario sano, con BREXIN è stato osservato, rispetto ad una equidose di piroxicam (20 mg), un notevole anticipo nella comparsa del picco plasmatico di piroxicam (entro 30'-60' rispetto al tempo medio di 2 ore osservato con piroxicam non complessato, per via orale).

Biotrasformazione

La β-ciclodestrina viene metabolizzata nel colon da parte della microflora batterica in destrine lineari, maltosio e glucosio.

Distribuzione e eliminazione

I parametri di eliminazione, Kel e tempo di emivita, non presentano variazioni rispetto ai valori del piroxicam, in quanto la complessazione con β-ciclodestrina influisce solamente sulla cinetica di assorbimento ma non su quella di eliminazione.

L'escrezione urinaria di principio attivo nell'arco delle 72 ore è risultata, per tutte le formulazioni di BREXIN e per il piroxicam tal quale, pari a circa il 10% della dose somministrata.

La β-ciclodestrina come tale dopo somministrazione orale del complesso non è stata rintracciata né nel plasma né nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici rivelano che non vi sono particolari rischi per l'uomo, sulla base di studi

convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità con dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico e tossicità riproduttiva.

Come per le altre sostanze che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, anche il piroxicam aumenta l'incidenza di distocie e di parti post-termine in animali quando la somministrazione della sostanza perdura durante la gravidanza. La somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare la costrizione del dotto arterioso fetale. Inoltre nell'ultimo trimestre di gravidanza aumenta la tossicità a livello gastroduodenale.

Negli studi non-clinici sono stati osservati alcuni effetti quali lesioni gastrointestinali e necrosi papillare renale, rilevati alla dose massima impiegata, che risulta maggiore di circa 60 volte della dose indicata per l'uomo.

Tale esposizione al piroxicam è quindi considerata sufficientemente in eccesso alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza di tali effetti per l'uso clinico del farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse: Lattosio, Cospovidone, Sodio carbossimetilamido, Silice colloidale idrata, Amido modificato, Magnesio stearato.

Compresse effervescenti: Lattosio monidrato, Glicina sodio carbonato, Acido fumarico, Aspartame, Macrogol 6000, Aroma di limone.

Granulato per soluzione orale: Sorbitolo, Aroma di agrumi, Aspartame, Silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

Compresse, granulato per soluzione orale: 3 anni.

Compresse effervescenti: 2 anni.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse effervescenti: non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse - Confezione interna: compresse in blister di accoppiato PVC/PVDC chiuso con Al/PVDC. Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Compresse effervescenti - Confezione interna: Alu-Alu blister pre-tagliato. Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Granulato per soluzione orale - Confezione interna: bustine termosaldabili in carta collata ad Al accoppiato a polietilene a bassa densità (LDPE) con setto di separazione e pretaglio. Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Astuccio di 6 compresse 20 mg

Astuccio di 10 compresse 20 mg

Astuccio di 30 compresse 20 mg

Astuccio di 6 compresse effervescenti 20 mg

Astuccio di 10 compresse effervescenti 20 mg

Astuccio di 20 compresse effervescenti 20 mg

Astuccio di 30 compresse effervescenti 20 mg

Astuccio di 20 bustine bipartite 20 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PROMEDICA S.r.l. – Via Palermo 26/A – 43122 Parma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BREXIN 20 mg compresse - 6 compresse:	026446118
BREXIN 20 mg compresse - 10 compresse:	026446120
BREXIN 20 mg compresse - 30 compresse:	026446056
BREXIN 20 mg compresse effervescenti - 6 compresse effervescenti:	026446132
BREXIN 20 mg compresse effervescenti - 10 compresse effervescenti:	026446144
BREXIN 20 mg compresse effervescenti - 20 compresse effervescenti:	026446157
BREXIN 20 mg compresse effervescenti - 30 compresse effervescenti:	026446169
BREXIN 20 mg granulato per soluzione orale - 20 bustine bipartite:	026446031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 compresse - bustine bipartite: 27/07/1987

6 e 10 compresse: 02/07/1999

Compresse effervescenti: 22/12/1999

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco