

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MELOXICAM

Comprimés de Meloxicam

Norme Pro Doc

Comprimés 7,5 mg et 15,0 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

DATE DE RÉVISION :
4 septembre 2013

Numéro de contrôle : 166838

Table des matières

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSE.....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
RANGEMENT ET STABILITÉ	28
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	30
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
TOXICOLOGIE.....	33
RÉFÉRENCES.....	35
PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS.....	38

Pr **MELOXICAM**
Comprimés de Meloxicam
Norme Pro Doc

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 7,5 mg et 15 mg	Lactose <i>Pour une liste complète des ingrédients, voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MELOXICAM (meloxicam) en comprimés est indiqué pour le traitement symptomatique des affections suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte
- douleur due à l'arthrose (maladie articulaire dégénérative) chez l'adulte

Dans le présent document, le terme AINS désigne les AINS non sélectifs et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (anti-COX-2), à moins d'indication contraire.

Chez les patients à risque accru d'événement indésirable cardiovasculaire ou digestif, il faut envisager une stratégie de traitement SANS AINS (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On recommande d'utiliser la plus petite dose efficace de MELOXICAM, le moins longtemps possible, afin de minimiser le risque d'événement indésirable cardiovasculaire ou digestif (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MELOXICAM, comme tout AINS, NE GUÉRIT PAS l'entité clinique ni ne prévient sa progression.

MELOXICAM, comme tout AINS, ne fait que soulager les symptômes et réduire l'inflammation aussi longtemps que le patient prend le médicament.

Gériatrie (>65 ans) :

Les données d'études cliniques et de pharmacovigilance suggèrent que l'innocuité du produit diffère en gériatrie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie).

Pédiatrie (<18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité ne sont pas établies en pédiatrie (voir CONTRE-INDICATIONS).

CONTRE-INDICATIONS

MELOXICAM est contre-indiqué en cas de :

- Phase périopératoire de pontage aortocoronarien : MELOXICAM n'a PAS été étudié dans ce contexte, mais une étude portant sur un anti-COX-2 a conclu à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires/thromboemboliques, d'infections chirurgicales profondes et de complications au site d'ouverture du sternum dans ce contexte.
- Grossesse : au troisième trimestre, risque accru de fermeture prématurée du canal artériel et de travail prolongé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Populations particulières -- Grossesse).
- Allaitement : risque d'effets indésirables pour le nouveau-né allaité. Les AINS passent dans le lait maternel.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Allergie connue au meloxicam ou à l'un des ingrédients/excipients.
- Antécédent d'asthme (crises ou symptômes d'asthme), d'urticaire, de polypes nasaux, d'anaphylaxie, de rhinite, d'œdème de Quincke ou de réaction de type allergique après avoir pris de l'aspirine ou tout AINS, puisque la sensibilité croisée est possible. Des réactions mortelles de type anaphylactique se sont produites chez de tels patients, qui risquent des réactions graves même s'ils ont déjà pris des AINS dans le passé sans aucun effet indésirable (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Réactions allergiques -- Réactions de type anaphylactique -- Intolérance à l'aspirine).
- Ulcère gastrique /duodéal /peptique/ intestinal actif, perforation intestinale ou hémorragie digestive active.
- Hémorragie vasculaire cérébrale et autres troubles hémorragiques.
- Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).
- Insuffisance hépatique grave ou maladie hépatique active.
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine <0,5 ml/s ou 30 ml/min) ou aggravation d'une maladie rénale (en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, il y a risque de détérioration de la fonction rénale sous AINS, et les patients doivent être surveillés; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Reins).
- Hyperkaliémie connue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Reins -- Équilibre hydroélectrolytique).
- Enfants et adolescents de moins de 16 ans.

Le produit est contre-indiqué en présence de maladies héréditaires rares potentiellement incompatibles avec l'un des excipients du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque d'événements indésirables cardiovasculaires : cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV de la NYHA) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Appareil cardiovasculaire).

MELOXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Certains AINS ont été associés à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (tels qu'infarctus du myocarde, AVC ou thrombose) potentiellement mortels. Le risque pourrait s'accroître avec la durée du traitement. Le risque pourrait être plus marqué chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Il faut user de prudence en prescrivant MELOXICAM à tout patient atteint de cardiopathie ischémique (entre autres : infarctus du myocarde en phase aiguë, antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angine), de maladie vasculaire cérébrale (entre autres : AVC, accident ischémique transitoire et/ou amaurose fugace) et/ou insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV de la NYHA).

L'utilisation d'AINS tels que MELOXICAM peut favoriser la rétention sodée, de façon proportionnelle à la dose, à travers un mécanisme rénal, ce qui peut augmenter la tension artérielle et/ou aggraver l'insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Reins - Équilibre hydroélectrolytique)

Les essais cliniques randomisés effectués sur MELOXICAM n'étaient pas conçus de manière à détecter des différences d'incidence d'événements cardiovasculaires dans un contexte de traitement à long terme. Il faut donc user de prudence en prescrivant MELOXICAM.

Risque d'événement indésirable digestif (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Système digestif).

L'utilisation d'AINS, comme MELOXICAM, est associée à un risque accru d'événement indésirable digestif (p. ex. : ulcère peptique/duodénal, perforation, obstruction ou hémorragie digestive).

Généralités :

Les interactions médicamenteuses importantes, nécessitant une attention particulière, sont décrites à la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Les patients frêles ou affaiblis tolérant moins bien les effets indésirables, il faut, dans ce contexte, se montrer particulièrement prudent. **Afin de minimiser le risque d'effet indésirable, il convient d'utiliser la plus petite dose efficace, le moins longtemps possible.** Tout comme avec les autres AINS, il faut être prudent en gériatrie, à cause du risque accru d'insuffisance rénale, hépatique et cardiaque. Chez les patients à risque élevé, il faut envisager d'autres types de traitements n'utilisant pas d'AINS.

On ne recommande PAS d'utiliser MELOXICAM avec d'autres AINS, à l'exception d'aspirine à faible dose en prévention cardiovasculaire, en raison de l'absence de preuve d'effet synergique utile et du risque de réaction indésirable par effet additif (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions avec des médicaments - Aspirine [AAS] et autres AINS).

Les comprimés MELOXICAM à 7,5 mg contiennent 80 mg de lactose par dose quotidienne maximale recommandée. Le médicament est contre-indiqué en présence de certains problèmes héréditaires rares tels que : intolérance au galactose, carence en lactase de Laponie ou malabsorption du glucose-galactose.

Les comprimés MELOXICAM à 15 mg contiennent 80 mg de lactose par dose quotidienne maximale recommandée. Le médicament est contre-indiqué en présence de certains problèmes héréditaires rares tels que : intolérance au galactose, carence en lactase de Laponie ou malabsorption du glucose-galactose.

Cancérogenèse et mutagenèse :

Voir TOXICOLOGIE.

Appareil cardiovasculaire :

MELOXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Certains AINS ont été associés à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (tels qu'un infarctus du myocarde, AVC ou thrombose) potentiellement mortels. Le risque pourrait s'accroître avec la durée du traitement. Le risque pourrait être plus marqué chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Il faut user de prudence en prescrivant MELOXICAM en présence de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie rénale, entre autres :

- Hypertension
- Dyslipidémie/Hyperlipidémie
- Diabète
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA I)
- Coronaropathie (athérosclérose)
- Maladie artérielle périphérique
- Tabagisme
- Clairance de la créatine <60 ml/min ou <1 ml/sec

L'utilisation des AINS, tels que MELOXICAM, peut induire ou aggraver une hypertension artérielle, ce qui peut accroître le risque des événements cardiovasculaires décrits plus haut. Il faut donc surveiller régulièrement la tension artérielle. On doit envisager de cesser MELOXICAM en cas d'apparition ou d'aggravation d'hypertension artérielle.

L'utilisation des AINS, tels que MELOXICAM, peut déclencher rétention liquidienne et œdème, ce qui peut exacerber l'insuffisance cardiaque congestive, à travers un mécanisme rénal (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Reins - Équilibre hydroélectrolytique).

Chez les patients à risque accru d'événement cardiovasculaire, il faut commencer par envisager des stratégies de traitement SANS AINS. **Afin de minimiser le risque d'événement indésirable cardiovasculaire, il convient d'utiliser la plus petite dose possible, le moins longtemps possible.**

Endocrinologie et métabolisme :

Corticostéroïdes : MELOXICAM (meloxicam) ne remplace PAS les corticoïdes. Il ne traite PAS l'insuffisance surrénalienne. L'arrêt brutal d'un traitement par corticoïdes peut exacerber les maladies répondant aux corticoïdes. Si l'on décide de mettre fin à un traitement prolongé par corticoïdes, la posologie doit être réduite lentement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions avec des médicaments - Glucocorticoïdes)

Appareil digestif :

Sous AINS, dont MELOXICAM, des signes de toxicité digestive grave et parfois mortelle (p. ex. : ulcère peptique/duodéal, inflammation, perforation, obstruction ou hémorragie du tube digestif) peuvent apparaître en tout temps, avec ou sans signe annonciateur. Des problèmes digestifs mineurs, tels que la dyspepsie, apparaissent fréquemment, en tout temps. Les professionnels de la santé doivent surveiller l'apparition d'ulcères ou de saignement chez les patients sous MELOXICAM, même en l'absence de symptôme digestif annonciateur. La plupart des cas spontanément rapportés d'événement indésirable digestif mortel concernaient des patients âgés ou affaiblis ; il faut donc être particulièrement vigilant dans ce contexte. **Afin de réduire le risque d'événement indésirable digestif, il convient d'utiliser la plus petite dose possible, le moins longtemps possible.** Chez les patients à risque élevé, il faut envisager d'autres traitements sans AINS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières - Gériatrie)

Il faut informer les patients des signes et symptômes de toxicité digestive grave, leur indiquer de cesser MELOXICAM et de consulter d'urgence si de tels symptômes survenaient. On n'a PAS démontré l'utilité de faire passer régulièrement des épreuves de laboratoire, et la question n'a pas été évaluée de façon adéquate. La plupart des patients chez qui apparaissent des effets indésirables digestifs hauts graves sous AINS ne présentent aucun symptôme préalable. La fréquence d'ulcère digestif haut, d'hémorragie et de perforation causés par les AINS serait d'environ 1 % chez les patients traités pendant 3 à 6 mois, et de 2-4 % chez les patients traités pendant un an. Cette tendance se maintient par la suite, le risque de survenue d'un événement indésirable digestif grave augmentant avec le temps. Toutefois, ce risque est présent même lors d'un traitement de courte durée.

Il faut user de prudence avec MELOXICAM en présence d'antécédents d'ulcère gastroduodéal/duodéal ou d'hémorragie digestive, puisque le risque d'hémorragie digestive sous AINS est alors 10 fois plus élevé qu'en l'absence de tels antécédents. Les autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie digestive comprennent : infection par *Helicobacter pylori*, âge avancé, utilisation prolongée d'AINS, abus d'alcool, tabagisme, mauvais état général de santé et prise concomitante de l'un des médicaments suivants :

- Anticoagulants (p. ex. : warfarine)
- Antiplaquettaires (p. ex. : aspirine, clopidogrel)
- corticoïdes par voie orale (p. ex. : prednisone)
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. : citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

Aucune étude prospective au long cours, permettant de comparer l'incidence d'effets indésirables graves, cliniquement significatifs, du tube digestif, entre le meloxicam et d'autres AINS, n'a été effectuée.

Il n'existe aucune preuve concluante que la coadministration d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H₂ et/ou d'antiacides prévienne l'apparition d'effets secondaires digestifs, ou permette de poursuivre le traitement si de tels symptômes apparaissent.

Appareil génito-urinaire :

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, miction fréquente), à de l'hématurie ou à des cystites. Les symptômes peuvent apparaître n'importe quand sous AINS.

Si de tels symptômes survenaient, en l'absence d'autre explication, il faudrait interrompre le traitement par MELOXICAM pour vérifier si les symptômes disparaissent, avant d'effectuer des évaluations ou des traitements en urologie.

Hématologie :

Les AINS, en inhibant la synthèse des prostaglandines, perturbent la fonction plaquettaire à des degrés divers; il convient donc, sous MELOXICAM, de surveiller de près les patients à risque accru de complication : prise d'anticoagulants, hémophilie ou troubles plaquettaires.

Anticoagulants : De nombreuses études ont montré que la coadministration d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. Il importe de surveiller de près le RNI (rapport normalisé international) lors d'usage concomitant de warfarine et de MELOXICAM.

Des saignements peuvent se produire malgré la surveillance du RNI (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions avec des médicaments - Anticoagulants).

Effet antiplaquettaire : Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et on a démontré qu'ils pouvaient allonger le temps de saignement chez certains patients. Comparé à l'effet de l'aspirine sur la fonction plaquettaire, l'effet des AINS est réversible et moins important (ou plus court).

MELOXICAM et les autres AINS n'ont aucune efficacité antiplaquettaire démontrée. Il NE FAUT PAS les utiliser comme substitut à l'aspirine ou à tout autre antiplaquettaire dans la prophylaxie des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Il NE FAUT PAS interrompre les traitements antiplaquettaires. Certaines données indiquent que l'utilisation concomitante d'AINS et d'aspirine pourrait réduire de façon importante l'effet cardioprotecteur de l'aspirine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions avec des médicaments - Aspirine [AAS] et autres AINS).

L'administration concomitante de MELOXICAM et de faibles doses d'aspirine augmente le risque d'ulcère digestif et des complications associées.

Pour plus d'informations sur les interactions médicamenteuses, dont l'interaction entre l'aspirine à faible dose et le meloxicam, voir Interactions médicamenteuses, Interactions avec des médicaments, Anticoagulants.

Dyscrasies sanguines : On a rapporté, sous AINS, de rares cas de dyscrasies sanguines (p. ex. : neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie aplasique et agranulocytose) aux conséquences potentiellement graves.

On voit parfois de l'anémie sous AINS, dont le meloxicam. Ce phénomène pourrait être causé par la rétention liquidienne, par des pertes sanguines digestives ou par un effet encore mal compris sur l'érythropoïèse. Il faut vérifier le taux d'hémoglobine ou l'hématocrite des patients sous AINS

au long cours, dont le meloxicam, s'ils présentent des signes ou symptômes d'anémie ou de perte sanguine.

L'incidence d'anémie reliée au traitement dépasse 1 %. L'incidence d'anomalie de l'hémogramme, y compris le décompte leucocytaire différentiel, la leucopénie et la thrombocytopénie, se situe entre 0,1 et 1 %.

La prise concomitante de médicaments potentiellement myélotoxiques, en particulier le méthotrexate, semble constituer un facteur prédisposant à l'apparition de cytopénie.

Foies / voies biliaires / pancréas :

Comme avec tout AINS, une élévation marginale du taux sérique d'une ou de plusieurs enzymes hépatiques (AST, ALT, phosphatase alcaline) apparaît chez environ 15 % des patients. Ces anomalies peuvent s'aggraver, se stabiliser ou régresser en cours de traitement. On a rapporté une augmentation notable de l'ALT ou de l'AST (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale) chez environ 1 % des patients des études cliniques sur les AINS.

En cas de signes ou de symptômes d'atteinte hépatique ou d'anomalie du bilan hépatique, sous MELOXICAM, il faut rechercher une réaction hépatique plus grave. On a rapporté de graves réactions hépatiques (jaunisse et hépatite mortelles; nécrose du foie et insuffisance hépatique, parfois mortelles) sous AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, il faut mettre fin au traitement en cas de persistance ou d'aggravation d'anomalies du bilan hépatique, ou en cas d'apparition de signes et symptômes compatibles avec une maladie du foie (p. ex. : jaunisse) ou avec une atteinte générale (p. ex. : éosinophilie associée à une éruption cutanée, etc.).

S'il faut prescrire MELOXICAM en présence d'atteinte de la fonction hépatique, le patient devra être mis sous surveillance étroite.

Réactions allergiques :

Réactions de type anaphylactique : Comme avec tous les AINS, on a rapporté des réactions de type anaphylactique chez des patients n'ayant jamais été exposés auparavant au meloxicam. En pharmacovigilance, de rares cas de réactions de type anaphylactique et d'œdème de Quincke ont été rapportés sous meloxicam. Il ne faut PAS prescrire MELOXICAM aux patients atteints de la triade AAS. Cet ensemble de symptômes survient typiquement chez des patients asthmatiques qui présentent une rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou encore un bronchospasme grave, potentiellement mortel, après avoir pris de l'aspirine ou tout autre AINS (voir CONTRE-INDICATIONS). Toute réaction de type anaphylactique doit motiver une consultation médicale d'urgence.

Intolérance à l'aspirine : Il ne faut PAS prescrire MELOXICAM à des patients atteints d'un syndrome partiel ou total d'intolérance à l'aspirine (rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez lesquels asthme, anaphylaxie, urticaire/œdème de Quincke, rhinite ou autre manifestation allergique ont été précipités par la prise d'aspirine ou de tout autre AINS. Des réactions mortelles de type anaphylactique se sont produites chez de tels patients, qui sont à risque de réaction grave même s'ils ont déjà pris des AINS dans le passé sans aucune réaction indésirable (voir CONTRE-INDICATIONS).

Allergie croisée : Les patients allergiques à un AINS peuvent être allergiques à tout autre AINS.

Réactions cutanées graves : Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - *Peau*)

Système immunitaire :

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Infections - Méningite aseptique.

Infection :

MELOXICAM, de même que les autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'infections sous-jacentes.

Méningite aseptique : On a rarement observé, avec certains AINS, des symptômes de méningite aseptique (raideur de nuque, céphalée intense, nausée et vomissement, fièvre ou obnubilation).

Les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes du tissu conjonctif, etc.) semblent prédisposés. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent surveiller l'apparition de cette complication chez de tels patients.

Système nerveux :

Certains patients peuvent ressentir somnolence, étourdissements, vision brouillée, vertiges, acouphènes, hypoacousie, insomnie ou dépression en prenant des AINS, comme MELOXICAM. Si c'est le cas, les patients doivent se montrer prudents lors d'activités nécessitant de la vigilance.

Ophtalmologie :

On a rapporté des cas de vision brouillée ou de baisse d'acuité visuelle sous meloxicam et autres AINS. Le cas échéant, il faut cesser le traitement et obtenir un examen ophtalmologique. En cas de traitement prolongé par MELOXICAM, il faudra obtenir périodiquement un examen ophtalmologique.

Considérations chirurgicales :

Voir CONTRE-INDICATIONS - Pontage aortocoronarien.

Psychiatrie

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Système nerveux.

Reins :

L'administration à long terme de meloxicam à des animaux a produit de la nécrose papillaire et d'autres anomalies du rein. Chez l'humain, on a rapporté des cas de : néphrite interstitielle aiguë, hématurie, protéinurie légère, glomérulonéphrite, nécrose médullaire et, à l'occasion, de syndrome néphrotique.

Des cas d'insuffisance rénale causée par les AINS se sont produits chez des patients atteints de troubles prérénaux réduisant le débit sanguin rénal ou le volume sanguin. Dans ce contexte, les prostaglandines rénales contribuent à préserver la perfusion rénale et le taux de filtration

glomérulaire (TFG). Chez de tels patients, l'administration d'un AINS, en réduisant la synthèse des prostaglandines, peut produire un dysfonctionnement rénal. Les contextes le plus à risque sont : insuffisance rénale établie (TFG <1 ml/s ou <60 ml/min), déshydratation, régime à basse teneur en sodium, insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, dysfonctionnement hépatique, prise d'IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou d'ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II), de cyclosporine ou de diurétiques, âge avancé. On a rapporté des cas d'insuffisance rénale grave ou potentiellement mortelle chez des patients à la fonction rénale normale ou anormale, après de courts traitements par AINS. Même les patients à risque ayant bien toléré les AINS en situation normale peuvent manifester une décompensation rénale, lors de périodes de stress accru (p. ex. : déshydratation lors d'une gastroentérite). L'arrêt de l'AINS est généralement suivi d'un retour à l'état antérieur.

Le degré d'accumulation des dérivés du meloxicam en présence d'insuffisance rénale n'a pas été évalué. Comme avec tout AINS (dont les dérivés sont éliminés par le rein) une surveillance étroite s'impose en présence d'insuffisance rénale.

Il faut user de prudence en instaurant un traitement par AINS, dont MELOXICAM, chez des patients très déshydratés. On doit réhydrater le patient avant de commencer le traitement. On recommande également la prudence en présence de maladie rénale. Aucun ajustement posologique n'est requis en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine >15 ml/min ou >0,25 ml/s).

Insuffisance rénale grave : voir CONTRE-INDICATIONS.

Équilibre hydroélectrolytique : Les AINS, dont MELOXICAM, augmentent la rétention sodée de façon proportionnelle à la dose, ce qui peut produire rétention liquidienne et œdème et, par conséquent, augmenter la tension artérielle et aggraver l'insuffisance cardiaque. Il faut donc user de prudence en prescrivant MELOXICAM en présence d'antécédents d'insuffisance cardiaque, de fonction cardiaque compromise, d'hypertension, d'âge avancé ou de tout contexte favorisant une rétention liquidienne. On recommande de surveiller de près les patients à risque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Appareil cardiovasculaire).

Les AINS, dont MELOXICAM, augmentent le risque d'hyperkaliémie, particulièrement en présence de diabète, d'insuffisance rénale, d'âge avancé, de prise concomitante de bloqueurs adrénergiques, d'IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou d'ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II), de cyclosporine ou de certains diurétiques.

Le taux sérique des électrolytes doit être vérifié périodiquement (voir CONTRE-INDICATIONS).

Appareil respiratoire :

L'asthme induit par l'aspirine constitue un indice rare, mais important, d'allergie à l'aspirine et aux AINS. Ce phénomène est plus fréquent chez les asthmatiques porteurs de polypes nasaux.

Sexualité/reproduction :

Comme tous les médicaments inhibant la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, le meloxicam peut nuire à la fertilité; il n'est donc pas recommandé chez les femmes qui tentent de concevoir. Par conséquent, il faut envisager de cesser le meloxicam chez les patientes ayant des difficultés à concevoir, ou en évaluation pour infertilité.

Peau :

De rares cas de réactions cutanées graves (p. ex. : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermite exfoliative et érythème polymorphe) ont été associés à certains AINS. La fréquence de ces réactions étant très basse, elles ont généralement été signalées en pharmacovigilance, chez des patients prenant d'autres médicaments associés à un risque accru de telles réactions graves. Par conséquent, une relation de cause à effet NE PEUT être établie. Ces réactions potentiellement mortelles peuvent être réversibles si le médicament en cause est interrompu et un traitement approprié instauré. Le risque semble particulièrement élevé en début de traitement, la plupart des réactions apparaissant durant le premier mois. Il faut cesser de prendre MELOXICAM au premier signe d'éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'allergie. Il faut aviser les patients de cesser leur AINS et de contacter leur médecin en cas d'éruption cutanée, afin d'obtenir une évaluation et des recommandations, notamment sur l'interruption d'autres médicaments.

Populations particulières

Femmes enceintes : MELOXICAM est CONTRE-INDIQUÉ durant la grossesse. Durant le troisième trimestre, il existe un risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation du travail.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter négativement la grossesse et/ou le développement embryonnaire et fœtal. Des données épidémiologiques suggèrent que le risque d'avortement spontané, de malformation cardiaque et de gastroschisis augmente lors d'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire passait de <1 % à environ 1,5 %. On croit que le risque augmente avec la posologie et la durée du traitement.

Chez l'animal, on a démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines augmentait les pertes d'embryons (avant et après implantation) ainsi que la mortalité embryonnaire et fœtale. De plus, on a rapporté une augmentation d'incidence de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant l'organogenèse.

Durant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines augmentent, chez le fœtus, le risque des affections suivantes :

- toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire)
- atteinte rénale pouvant dégénérer en insuffisance rénale aiguë avec oligohydramnios.

De plus, la mère et le nouveau-né présentent un risque accru de :

- allongement du temps de saignement par effet antiplaquettaire même à faible dose
- inhibition des contractions utérines provoquant retard ou allongement du travail.

Voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE.

Allaitement : MELOXICAM est CONTRE-INDIQUÉ durant l'allaitement.

MELOXICAM est contre-indiqué durant l'allaitement à cause du risque d'effets indésirables graves pour le nouveau-né allaité. Les AINS passent dans le lait maternel.

Pédiatrie (<18 ans) : voir CONTRE-INDICATIONS.

L'innocuité et l'efficacité du meloxicam n'ont pas été évaluées en pédiatrie (<18 ans).

Gériatrie (>65 ans) : Les patients de plus de 65 ans (appelés dans ce document patients âgés) et les patients frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter des réactions indésirables sous AINS. La fréquence de ces réactions indésirables est proportionnelle à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des événements indésirables digestifs mortels se retrouvent dans cette population. Les patients âgés présentent également un risque accru de lésions de l'œsophage, dont ulcères et hémorragie. Chez de tels patients, il faut envisager de réduire la posologie de départ et d'ajuster la posologie au besoin, au cas par cas, sous surveillance étroite.

Surveillance et épreuves de laboratoire :

On recommande, sous meloxicam, de surveiller les paramètres suivants, selon le contexte clinique spécifié. Cette liste n'est pas complète.

Épreuves de laboratoire :

- Potassium (bilan rénal, hyperkaliémie)
- RIN/effets des anticoagulants (prise concomitante d'anticoagulants oraux)
- Transaminases sériques et autres paramètres du bilan hépatique
- Paramètres du bilan rénal : créatinine et urée (prise concomitante de méthotrexate, de diurétiques, de cyclosporine, d'IECA ou d'ARA; contexte augmentant le risque d'effet rénal nocif sous meloxicam : insuffisance rénale ou déshydratation)
- Lithémie (prise concomitante de lithium)
- Numération globulaire, y compris la formule leucocytaire différentielle (prise concomitante de méthotrexate)

Contextes à surveiller

- Patients présentant des symptômes digestifs
- Patients sous anticoagulants oraux (voir ci-haut)
- Tension artérielle (prise concomitante d'antihypertenseurs; patients à risque de rétention liquidienne)
- Examen ophtalmologique périodique (si traitement prolongé)

Pour de plus amples renseignements, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Généralités :

Les données suivantes proviennent d'études cliniques regroupant 14 325 patients recevant 7,5 ou 15 mg/jour de meloxicam en comprimés ou en capsules. Ces études cliniques portaient sur les indications suivantes : arthrose et polyarthrite rhumatoïde (indications approuvées); spondylite ankylosante, sciatalgie et lombalgie (indications non approuvées).

Dans la base de données générale des essais cliniques sur 14 325 patients, 14 313* patients ont été exposés au traitement ≤6 semaines, et 2 185 patients ont été exposés au traitement ≤3 mois; 1 642 patients ont été exposés au traitement ≤6 mois, 1 031 patients ont été exposés au traitement ≤1 an et 471 patients, pendant plus d'un an.

* Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la durée de l'exposition dans le cas de 12 patients ayant reçu le meloxicam.

Évènements indésirables fréquents :

La fréquence des effets indésirables suivants, peut-être reliés au meloxicam, était ≥1 %.

Appareil digestif :	dyspepsie, nausée, douleur abdominale, diarrhée
Peau et phanères :	éruption cutanée
Système nerveux central :	sensation ébrieuse, céphalée

Évènements indésirables graves :

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés en association avec l'administration du meloxicam :

- Ulcération, perforation ou hémorragie digestive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec des médicaments, Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS]);
- Asthme, bronchospasme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions allergiques, Réactions de type anaphylactique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire);
- Réactions allergiques, y compris œdème de Quincke, éruptions cutanées, prurit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions allergiques, Réactions de type anaphylactique et Peau et phanères);
- Insuffisance rénale, hématurie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire et Reins, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec des médicaments, Antihypertenseurs, Cyclosporine ou tacrolimus, Diurétiques et Méthotrexate);
- Troubles visuels y compris vision brouillée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et Ophtalmologie).
- Vomissements ou dyspepsie persistante, nausées, douleur abdominale ou diarrhée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif et Infection, Méningite aseptique);
- Troubles de la miction;
- Oedème (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Reins, Équilibre hydroélectrolytique);
- Ictère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas);
- Malaise, fatigue;
- Méningite aseptique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infection, Méningite aseptique);
- Confusion, dépression, sensation ébrieuse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux);
- Acouphène (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables pourrait y différer de celle observée en pratique. Cette fréquence ne saurait être comparée à celle obtenue lors d'essais cliniques sur un autre produit. Les informations provenant d'essais cliniques permettent de relever les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence

Les effets indésirables survenus à fréquence ≥ 1 % lors d'une étude clinique randomisée à double insu de 12 semaines, contrôlée par médicament actif et placebo, portant sur l'arthrose, (Étude 107.181) sont présentés au Tableau 1. Le diclofénac (100 mg/jour) servait de produit actif de comparaison.

TABLEAU 1 :

ÉTUDE CONTRÔLÉE PAR PLACEBO ET MÉDICAMENT ACTIF SUR L'ARTHROSE (107.181) -- EFFETS INDÉSIRABLES DE FRÉQUENCE ≥ 1 % AVEC TOUT TRAITEMENT – TERME PRÉFÉRÉ

Classe d'organe du système MedDRA Terme préféré MedDRA	Traitement en cours lors de l'apparition de l'effet indésirable											
	Placebo		Meloxicam 3,75 mg		Meloxicam 7,5 mg		Meloxicam 15 mg		Diclofénac 100 mg		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Données sommaires	157	100,0	154	100,0	154	100,0	156	100,0	153	100,0	774	100,0
Total traités												
Total avec effet indésirable	28	17,8	34	22,1	31	20,1	26	16,7	34	22,2	153	19,8
Trouble de l'oreille et du labyrinthe	1	0,6	1	0,6	1	0,6	1	0,6	2	1,3	6	0,8
Acouphène	1	0,6	1	0,6	0	0,0	0	0,0	2	1,3	4	0,5
Troubles digestifs	15	9,6	19	12,3	21	13,6	14	9,0	22	14,4	91	11,8
Douleur abdominale	3	1,9	2	1,3	2	1,3	3	1,9	2	1,3	12	1,6
Constipation	3	1,9	1	0,6	2	1,3	0	0,0	4	2,6	10	1,3
Diarrhée	4	2,5	1	0,6	8	5,2	2	1,3	4	2,6	19	2,5
Bouche sèche	0	0,0	1	0,6	0	0,0	0	0,0	2	1,3	3	0,4
Dyspepsie	5	3,2	6	3,9	5	3,2	6	3,8	6	3,9	28	3,6
Flatulence	5	3,2	5	3,2	4	2,6	3	1,9	4	2,6	21	2,7
Reflux gastro-oesophagien symptomatique	0	0,0	0	0,0	1	0,6	3	1,9	2	1,3	6	0,8
Nausées	0	0,0	7	4,5	4	2,6	1	0,6	5	3,3	17	2,2
Troubles généraux ou affectant le site d'administration	4	2,5	3	1,9	4	2,6	5	3,2	4	2,6	20	2,6
Oedème gravitationnel	1	0,6	1	0,6	0	0,0	2	1,3	1	0,7	5	0,6
Oedème périphérique	0	0,0	0	0,0	1	0,6	2	1,3	0	0,0	3	0,4
Troubles du métabolisme et de l'alimentation	2	1,3	1	0,6	2	1,3	2	1,3	1	0,7	8	1,0
Augmentation de l'appétit	1	0,6	1	0,6	0	0,0	2	1,3	0	0,0	4	0,5
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	2	1,3	4	2,6	1	0,6	2	1,3	1	0,7	10	1,3
Arthralgie	0	0,0	2	1,3	0	0,0	1	0,6	1	0,7	4	0,5
Troubles du système nerveux	9	5,7	9	5,8	5	3,2	5	3,2	5	3,3	33	4,3
Étourdissements	3	1,9	3	1,9	1	0,6	2	1,3	1	0,7	10	1,3
Céphalée	6	3,8	4	2,6	1	0,6	1	0,6	3	2,0	15	1,9

Classe d'organe du système MedDRA Terme préféré MedDRA	Traitement en cours lors de l'apparition de l'effet indésirable											
	Placebo		Meloxicam 3,75 mg		Meloxicam 7,5 mg		Meloxicam 15 mg		Diclofénac 100 mg		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	2	1,3	3	1,9	4	2,6	5	3,2	2	1,3	16	2,1
Hyperhidrose	0	0,0	1	0,6	0	0,0	2	1,3	0	0,0	3	0,4
Éruption cutanée	1	0,6	1	0,6	2	1,3	0	0,0	0	0,0	4	0,5
Troubles vasculaires	2	1,3	1	0,6	0	0,0	2	1,3	1	0,7	6	0,8
Hypertension	2	1,3	1	0,6	0	0,0	1	0,6	0	0,0	4	0,5

Les effets indésirables survenus à fréquence ≥ 1 % lors d'une étude clinique randomisée à double insu de 12 semaines, contrôlée par médicament actif et placebo, portant sur la polyarthrite rhumatoïde (Étude 107.183) sont présentés au Tableau 2. Le diclofénac (150 mg/jour) servait de produit actif de comparaison.

Les effets indésirables survenus à fréquence ≥ 1 % lors d'une étude clinique randomisée à double insu, contrôlée par médicament actif et placebo de 12 semaines sur la polyarthrite rhumatoïde (Étude 107.183) sont présentés au Tableau 2. Le diclofénac (150 mg/jour) servait de produit actif de comparaison (n=182).

TABLEAU 2 :

ÉTUDE CONTRÔLÉE PAR PLACEBO ET MÉDICAMENT ACTIF SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (107.183) -- EFFETS INDÉSIRABLES DE FRÉQUENCE ≥ 1 % AVEC TOUT TRAITEMENT – TERME PRÉFÉRÉ

Classe d'organe du système MedDRA Terme préféré MedDRA	Traitement en cours lors de l'apparition de l'effet indésirable											
	Placebo		Meloxicam 7,5 mg		Meloxicam 15 mg		Meloxicam 22,5 mg		Diclofénac 150 mg		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Données sommaires												
Total traités	178	100,0	176	100,0	185	100,0	177	100,0	182	100,0	898	100,0
Total avec manifestation indésirable	34	19,1	38	21,6	38	20,5	31	17,5	40	22,0	181	20,2
Troubles hématologiques ou lymphatiques	1	0,6	0	0,0	2	1,1	0	0,0	0	0,0	3	0,3
Anomalie des érythrocytes	1	0,6	0	0,0	2	1,1	0	0,0	0	0,0	3	0,3
Trouble de l'oreille et du labyrinthe	0	0,0	0	0,0	2	1,1	1	0,6	0	0,0	3	0,3
Acouphène	0	0,0	0	0,0	2	1,1	1	0,6	0	0,0	3	0,3
Troubles des yeux	2	1,1	0	0,0	1	0,5	1	0,6	1	0,5	5	0,6
Troubles visuels	2	1,1	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	3	0,3
Troubles digestifs	21	11,8	27	15,3	25	13,5	22	12,4	29	15,9	124	13,8
Douleur abdominale	2	1,1	8	4,5	5	2,7	2	1,1	6	3,3	23	2,6
Constipation	1	0,6	2	1,1	3	1,6	2	1,1	4	2,2	12	1,3
Diarrhée	8	4,5	6	3,4	9	4,9	2	1,1	6	3,3	31	3,5
Dyspepsie	6	3,4	9	5,1	5	2,7	5	2,8	6	3,3	31	3,5
Flatulence	2	1,1	3	1,7	6	3,2	7	4,0	6	3,3	24	2,7
Gastrite	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	3	1,6	4	0,4
Hémorragie digestive	0	0,0	2	1,1	1	0,5	0	0,0	1	0,5	4	0,4

Classe d'organe du système MedDRA Terme préféré MedDRA	Traitement en cours lors de l'apparition de l'effet indésirable											
	Placebo		Meloxicam 7,5 mg		Meloxicam 15 mg		Meloxicam 22,5 mg		Diclofénac 150 mg		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Mélena	0	0,0	2	1,1	1	0,5	0	0,0	0	0,0	3	0,3
Ulcération buccale	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	2,3	0	0,0	4	0,4
Nausées	4	2,2	7	4,0	7	3,8	1	0,6	3	1,6	22	2,4
Vomitissements	2	1,1	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	3	0,3
Troubles généraux ou affectant le site d'administration	3	1,7	4	2,3	3	1,6	4	2,3	7	3,8	21	2,3
Fatigue	0	0,0	1	0,6	0	0,0	0	0,0	4	2,2	5	0,6
Oedème gravitationnel	0	0,0	1	0,6	0	0,0	2	1,1	1	0,5	4	0,4
Troubles hépatobiliaires	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	2	1,1	3	0,3
Fonction hépatique anormale	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	2	1,1	3	0,3
Investigations	1	0,6	0	0,0	2	1,1	3	1,7	2	1,1	8	0,9
Taux élevé d'urée	0	0,0	0	0,0	1	0,5	1	0,6	2	1,1	4	0,4
Clairance rénale de la créatinine réduite	0	0,0	0	0,0	1	0,5	2	1,1	0	0,0	3	0,3
Troubles du système nerveux	8	4,5	8	4,5	4	2,2	2	1,1	7	3,8	29	3,2
Étourdissements	4	2,2	4	2,3	1	0,5	0	0,0	1	0,5	10	1,1
Céphalée	6	3,4	2	1,1	3	1,6	0	0,0	4	2,2	15	1,7
Somnolence	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	2	1,1	3	0,3
Troubles psychiatriques	0	0,0	2	1,1	1	0,5	0	0,0	0	0,0	3	0,3
Insomnie	0	0,0	2	1,1	1	0,5	0	0,0	0	0,0	3	0,3
Troubles du tissu cutané et sous-cutané	2	1,1	8	4,5	5	2,7	2	1,1	3	1,6	20	2,2
Hyperhidrose	0	0,0	2	1,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,2
Éruption cutanée	1	0,6	2	1,1	5	2,7	0	0,0	1	0,5	9	1,0
Éruption érythémateuse	0	0,0	2	1,1	0	0,0	1	0,6	0	0,0	3	0,3
Troubles vasculaires	1	0,6	0	0,0	1	0,5	1	0,6	2	1,1	5	0,6
Hypertension	1	0,6	0	0,0	1	0,5	1	0,6	2	1,1	5	0,6

Réactions indésirables peu courantes lors des essais cliniques (<1 %)

Les effets indésirables rapportés ci-dessous, sans égard à la cause, sont survenus chez <1 % des patients sous meloxicam 7,5 mg ou 15 mg lors d'études cliniques regroupant environ 14 325 patients. Ces études cliniques portaient sur les indications suivantes : arthrose et polyarthrite rhumatoïde (indications approuvées); spondylite ankylosante, sciatalgie et lombalgie (indications non approuvées).

Organisme entier : réaction allergique, oedème facial, fatigue, fièvre, bouffées de chaleur, malaise, syncope, perte pondérale, gain pondéral.

Appareil cardiovasculaire : angine, insuffisance cardiaque, hypertension (augmentation de tension artérielle), hypotension, infarctus du myocarde, vascularite, oedème, bouffées de chaleur.

Fréquence et rythme cardiaque : arythmie, palpitations, tachycardie.

Systeme nerveux central et peripherique : convulsions, étourdissements, paresthésie, tremblements, vertiges, acouphène, somnolence.

Psychiatrique : rêves anormaux, anxiété, augmentation de l'appétit, confusion, dépression, nervosité, somnolence.

Appareil digestif : colite, sécheresse de la bouche, ulcère duodéal, éructations, oesophagite, ulcère gastrique, gastrite, reflux gastro-oesophagien, hémorragie digestive (saignement occulte ou macroscopique), hématurie, ulcère duodéal hémorragique, ulcère gastrique hémorragique, perforation gastro-intestinale, méléna, pancréatite, ulcère duodéal perforé, ulcère gastrique perforé, stomatite ulcéreuse, vomissements, constipation, flatulence, ulcère gastroduodéal.

L'hémorragie, l'ulcération ou la perforation gastro-intestinale peuvent être mortelles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif)..

Hématologie : troubles de la numération globulaire (p. ex. : formule leucocytaire anormale, leucopénie, purpura, thrombocytopénie et anémie).

Foie/voies biliaires : hépatite, bilan hépatique anormal (p. ex. : élévation des transaminases ou de la bilirubine).

Métabolisme et alimentation : déshydratation.

Appareil respiratoire : asthme, bronchospasme, dyspnée.

Peau et phanères : alopecie, oedème de Quincke, éruption bulleuse, dermite bulleuse, photosensibilité (photosensibilisation), prurit, diaphorèse, stomatite, urticaire.

Organes des sens : vision anormale (dont vision brouillée), conjonctivite, dysgueusie, acouphène.

Appareil urinaire : albuminurie, bilan rénal anormal (créatinine ou urée augmentées), hématurie, insuffisance rénale aiguë.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

Lors des études cliniques sur l'arthrose (étude 107.181) et la polyarthrite rhumatoïde (étude 107.183), peu de patients ont présenté des anomalies hématologiques ou biochimiques à portée clinique potentielle. Quelques cas de baisse du décompte des érythrocytes ont été rapportés sous meloxicam (1,1 %) et sous placebo (0,7 %). Quelques cas d'augmentation du décompte des érythrocytes ont été observés sous placebo (0,7 %). On a rapporté des cas d'augmentation de la kaliémie sous meloxicam (7,5 mg-0,7 %; 15 mg-1,7 %) et sous placebo (1,3 %), et des cas d'augmentation du taux sérique d'azote uréique et de créatinine sous meloxicam (1,3 % et 2,0 %, respectivement).

Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance

La liste suivante contient les signalements additionnels d'effets indésirables graves temporellement reliés au meloxicam, rapportés en pharmacovigilance à travers le monde. Ces événements étant signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ou d'établir une relation causale avec la prise de meloxicam.

Appareil digestif : hépatite, gastrite;

Hématologie : agranulocytose.

Foie et voies biliaires : jaunisse, insuffisance hépatique.

Peau : réactions bulleuses, érythème polymorphe, photosensibilité (photosensibilisation), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

Appareil respiratoire : crises d'asthme chez des patients allergiques à l'aspirine ou à d'autres AINS.

Système nerveux central : confusion, désorientation, changement d'humeur.

Appareil génito-urinaire : insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, troubles de la miction, rétention urinaire aiguë.

Troubles de la vue : conjonctivite, troubles visuels, y compris vision brouillée.

Réactions allergiques : oedème de Quincke et réactions d'hypersensibilité immédiate, y compris réactions de type anaphylactique, dont le choc anaphylactique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

Interactions reliées aux cytochromes P450 :

La biotransformation du meloxicam s'effectue presque entièrement dans le foie, aux deux tiers environ par les enzymes des cytochromes (CYP) P450 (principalement CYP 2C9 et à un moindre degré CYP 3A4) et au tiers par l'entremise d'autres voies métaboliques, telles que l'oxydation par la peroxydase. Il existe donc un potentiel d'interaction pharmacocinétique, dont il faudra tenir compte lors de coadministration de meloxicam et d'inhibiteurs (ou de substrats) du CYP 2C9 ou du CYP 3A4.

Interactions avec des médicaments :

Aspirine (AAS) et autres AINS : La coadministration d'aspirine (1000 mg tid) à des volontaires sains tendait à augmenter la SSC (10 %) et la C_{max} (24 %) du meloxicam. On ignore la portée clinique de cette interaction.

On ne recommande PAS, dans un but analgésique ou anti-inflammatoire, d'ajouter le meloxicam à un autre AINS, y compris aux produits en vente libre (comme l'aspirine et l'ibuprofène), en raison de l'absence de preuve d'effet synergique utile et du risque de réaction indésirable par effet additif (p. ex. : risque accru d'ulcères et d'hémorragies du tube digestif).

La seule exception est l'utilisation d'aspirine à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire alors qu'un patient prend un autre AINS à des fins analgésiques/anti-inflammatoires. Il faut toutefois se souvenir que l'association entre aspirine et AINS peut produire des effets secondaires additifs. L'administration concomitante d'aspirine à faible dose avec MELOXICAM peut accroître la fréquence d'ulcères et d'autres complications, par rapport au meloxicam seul. MELOXICAM ne remplace pas l'aspirine en prévention cardiovasculaire.

Certains AINS (p. ex. : ibuprofène) peuvent nuire à l'effet antiplaquettaire de l'aspirine à faible dose, peut-être par compétition pour le site actif de la cyclo-oxygénase 1.

Antiacides : Aucune interaction pharmacocinétique n'a été détectée lors de coadministration avec des antiacides. Les comprimés de meloxicam peuvent être administrés sans égard à l'horaire de la prise d'antiacides (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Anticoagulants : Sous warfarine et médicaments analogues, l'effet anticoagulant devrait être surveillé en cas d'ajout de MELOXICAM, surtout au début et lors d'ajustement posologique, puisque le risque d'hémorragie augmente dans ce contexte. On a étudié l'effet du meloxicam sur les propriétés anticoagulantes de la warfarine chez des volontaires sains, placés sous warfarine, dont le RIN (Rapport international normalisé) allait de 1,2 à 1,8. Chez ces volontaires, le meloxicam n'affectait ni la pharmacocinétique de la warfarine ni son effet anticoagulant moyen déterminé par temps de Quick. Toutefois, on observait une augmentation du RIN (de 1,5 à 2,1) chez un sujet. La prudence est de mise en ajoutant MELOXICAM à la warfarine, puisque l'ajout de tout nouveau médicament à la warfarine peut produire des changements du RIN et augmenter le risque de complications hémorragiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Anticoagulants).

Antihypertenseurs : Les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur des IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

L'association d'IECA, d'ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ou de diurétiques avec les AINS pourrait augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La tension artérielle et le bilan rénal (dont les électrolytes) devraient être surveillés de plus près dans ce contexte, puisqu'il pourrait survenir une élévation substantielle de la tension artérielle.

Les AINS et les IECA ou les ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ont un effet synergique sur la réduction de la filtration glomérulaire. En présence d'atteinte rénale, une insuffisance rénale aiguë pourrait survenir.

Antiplaquettaires (dont l'aspirine) : Le risque de saignement augmente, par suite d'inhibition de la fonction plaquettaire, lors de coadministration d'AINS, tels que MELOXICAM, et d'antiplaquettaires, d'anticoagulants oraux, d'héparine (par voie générale) ou de thrombolytiques. Si la coadministration ne peut être évitée, l'effet des anticoagulants doit être suivi de près (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).

Cholestyramine : L'administration préalable de cholestyramine durant quatre jours augmentait significativement la clairance du meloxicam de 50 %, abaissant sa demi-vie de 19,2 à 12,5 heures, et sa SSC de 35 %, ce qui suggère une recirculation entérique du meloxicam. On ignore la portée clinique de cette interaction.

Cimétidine : L'administration concomitante de 200 mg de cimétidine qid n'affectait pas la pharmacocinétique d'une dose unique de 30 mg de meloxicam.

Cyclosporine et tacrolimus : La néphrotoxicité de la cyclosporine et du tacrolimus peut être accrue par les AINS par l'entremise d'effets des prostaglandines rénales. Lors de coadministration de meloxicam avec l'un ou l'autre de ces médicaments, le bilan rénal doit être surveillé.

Digoxine : Le meloxicam, à raison de 15 mg/jour durant 7 jours, n'affectait pas la concentration plasmatique de la digoxine après administration de b-acétyldigoxine durant 7 jours à posologie utilisée en clinique. On n'observait aucune interaction en rapport avec la liaison aux protéines plasmatiques, entre la digoxine et le meloxicam, lors de tests *in vitro*.

Diurétiques : Les études cliniques et des rapports de pharmacovigilance ont révélé que les AINS peuvent réduire l'effet natriurétique du furosémide et des thiazides chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Les études associant furosémide et meloxicam n'ont démontré aucune baisse de l'effet natriurétique. La pharmacodynamie et la pharmacocinétique de doses uniques ou multiples de furosémide ne sont pas modifiées par l'administration de doses multiples de meloxicam. Toutefois, lors de coadministration de furosémide et de meloxicam, on doit surveiller de près l'apparition de signes de détérioration de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins) et vérifier l'efficacité du diurétique.

Glucocorticoïdes : Certaines études ont montré que la coadministration d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente de manière synergique le risque d'effets indésirables digestifs, tels qu'ulcères et l'hémorragie, particulièrement en gériatrie (>65 ans).

Lithium : On recommande de surveiller la lithémie, en commençant ou en cessant un traitement par AINS, car le taux de lithium pourrait augmenter.

Lors des études cliniques, les AINS abaissaient la clairance rénale du lithium; la lithémie pouvait alors s'élever jusqu'à devenir toxique. La coadministration de lithium et d'AINS n'est pas recommandée. Lors d'une étude sur des volontaires sains, la coadministration de lithium (804 à 1 072 mg bid) et de meloxicam (15 mg/jour) augmentait la lithémie moyenne pré-dose et la SSC du lithium de 21 % par rapport à la prise de lithium seul. Ces effets ont été attribués à l'inhibition, par le meloxicam, de la synthèse des prostaglandines rénales. Si la coadministration semble nécessaire, il faut surveiller de près la lithémie en début de traitement, lors d'ajustement posologique et à la fin du traitement par meloxicam.

Méthotrexate : Une étude auprès de 13 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a examiné les effets de doses multiples de meloxicam sur la pharmacocinétique du méthotrexate (1 prise/semaine). Le meloxicam n'avait aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de doses uniques de méthotrexate. *In vitro*, le méthotrexate ne déplace pas le meloxicam de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques humaines.

Lorsque la coadministration de méthotrexate et d'AINS est nécessaire, on doit surveiller la numération globulaire et le bilan rénal. La prudence s'impose si un AINS et du méthotrexate sont administrés à moins de 3 jours d'intervalle, l'augmentation résultante du taux de méthotrexate pouvant entraîner une toxicité accrue. Les paramètres pharmacocinétiques du méthotrexate (15 mg/semaine) n'étaient pas significativement affectés par un traitement concomitant au meloxicam, mais il faut néanmoins réaliser que la toxicité hématologique du méthotrexate pourrait s'accroître sous AINS.

La coadministration d'un médicament à potentiel myélotoxique, comme le méthotrexate, pourrait prédisposer à la cytopénie.

Les AINS peuvent réduire la sécrétion tubulaire de méthotrexate et, ainsi, augmenter la concentration plasmatique du médicament. On recommande donc de ne pas administrer d'AINS conjointement avec des doses élevées de méthotrexate (plus de 15 mg/semaine). De plus, il faut avoir à l'esprit les interactions entre ce médicament et les AINS même avec de petites doses de méthotrexate, en particulier en présence d'insuffisance rénale.

Anovulants : On ne dispose d'aucune donnée sur les interactions médicamenteuses entre le meloxicam et les anovulants. On a rapporté une diminution de l'efficacité des stérilets sous AINS, toutefois cette observation n'a pas été confirmée.

Hypoglycémifiants oraux : On a observé des cas d'interaction entre les hypoglycémifiants oraux et certains AINS, mais on ne dispose d'aucune donnée d'interaction avec le meloxicam.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) : La coadministration d'AINS et d'ISRS peut accroître le risque d'ulcère et d'hémorragie du tube digestif (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

Autres interactions médicamenteuses :

Une étude de pharmacocinétique sur le meloxicam a indiqué l'absence d'effet significatif de la sulfasalazine, des sels d'or et des glucocorticoïdes sur la pharmacocinétique du médicament. On ne dispose d'aucune donnée d'interaction médicamenteuse avec les composés suivants : phénytoïne, acétaminophène, alcool, aminosides, butémide, colchicine, cyclosporine, indapamide, insuline, médicaments néphrotoxiques, AINS (autres que l'aspirine), anovulants, suppléments de potassium, probénécide, acide valproïque, zidovudine.

Interactions avec des aliments

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions avec des plantes médicinales

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

Interactions avec des épreuves de laboratoires

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

Intéactions avec les habitudes de vie

Aucune étude spécifique sur la conduite automobile et l'utilisation de machines n'a été effectuée avec le meloxicam. Les patients ressentant des troubles visuels, de la somnolence ou toute autre perturbation du système nerveux central devraient s'abstenir de ces activités.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

En présence de risque accru de réaction indésirable, la posologie initiale est de 7,5 mg, une fois par jour. La dose quotidienne maximale recommandée de MELOXICAM (meloxicam) est de 15 mg.

Posologie recommandée et ajustement posologique

MELOXICAM est réservé aux adultes de plus de 18 ans. On recommande d'utiliser la plus petite dose efficace, le moins longtemps possible (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Arthrose : 7,5 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée, au besoin, à 15 mg, une fois par jour.

Polyarthrite rhumatoïde : 15 mg une fois par jour. Selon la réponse thérapeutique, la posologie pourra être réduite à 7,5 mg, une fois par jour.

MELOXICAM peut être pris avec ou sans nourriture.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Aucun ajustement posologique n'est requis en présence de cirrhose cliniquement stable.

MELOXICAM est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave ou de maladie active du foie.

Voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie / voies biliaires / pancréas et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine >15 mL/min ou >0,25 ml/s).

En présence d'insuffisance rénale grave sous dialyse, la posologie maximale est de 7,5 mg/jour.

MELOXICAM est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine <30 ml/min ou <0,5 ml/s) ou de maladie rénale active.

Voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale.

Gériatrie (>65 ans)

Chez les patients âgés, frêles ou affaiblis, il faut envisager de réduire la posologie de départ et d'ajuster la posologie au besoin, au cas par cas, sous surveillance étroite.

Voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie (>65 ans) et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie

Dose manquée

En cas d'oubli d'une dose, il faut prendre la dose suivante comme d'habitude. Il ne faut pas prendre de dose supplémentaire.

SURDOSE

**En cas de surdose soupçonnée,
contactez immédiatement le centre antipoison le plus proche.**

On dispose de peu de données sur la surdose de meloxicam. Quatre personnes ont pris 6 à 11 fois la dose la plus élevée recommandée; toutes se sont rétablies. On sait que la cholestyramine accélère la clairance du meloxicam.

Les symptômes de surdose unique d'AINS, qui se limitent habituellement à léthargie, somnolence, nausées, vomissements et douleur épigastrique, disparaissent généralement sous simple traitement de soutien. L'hémorragie digestive est possible. La surdose grave peut produire hypertension, insuffisance rénale aiguë, dysfonction hépatique, dépression respiratoire, coma, convulsions, collapsus cardiovasculaire et arrêt cardiaque. Des réactions de type anaphylactique ayant été rapportées sous AINS à posologie normale, ces réactions pourraient également survenir lors de surdose.

Après toute surdose d'AINS, il faut administrer un traitement symptomatique de soutien. On recommande le lavage gastrique en cas de surdose unique, mais cette intervention est peu utile plus d'une heure après la prise. Si le patient est vu 1-2 heures après la surdose, on recommande le charbon activé. En cas de surdose importante ou de symptômes graves, on peut répéter l'administration de charbon activé. Une étude clinique a démontré l'élimination accélérée du meloxicam après administration de cholestyramine par voie orale à raison de 4 g, trois fois par jour. La cholestyramine pourrait être utile en présence de surdose. La diurèse forcée, l'alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémoperfusion pourraient s'avérer inutiles, le meloxicam étant fortement lié aux protéines plasmatiques.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le meloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) manifestant, chez l'animal, des activités anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Le meloxicam manifeste une activité anti-inflammatoire puissante dans tous les modèles classiques d'inflammation. Les AINS semblent exercer leurs effets pharmacologiques principalement par inhibition d'une enzyme, la cyclo-oxygénase (COX). L'inhibition de cette enzyme inhibe à son tour la synthèse des prostaglandines et autres autacoïdes, médiateurs biologiques puissants participant à diverses fonctions physiologiques, et impliqués dans plusieurs pathologies.

On a identifié et caractérisé, pour l'heure, deux isoenzymes de la COX, nommées COX-1 et COX-2, qui diffèrent dans leurs propriétés intrinsèques, leurs contrôles d'expression et leur emplacement. La COX-1, forme de base, a été décrite comme une enzyme constitutive retrouvée dans de nombreux tissus, dont le tube digestif, les reins, les poumons, le cerveau et les plaquettes. On retrouve la COX-1 dans les vaisseaux sanguins, les plaquettes, l'estomac et les reins. Par contre, la COX-2 est une forme inductible de COX, à distribution limitée, fortement exprimée dans les tissus en état inflammatoire. La COX-2 participerait aux réponses inflammatoires. Des études récentes ont montré que l'inhibition de chaque isoenzyme était associée à un profil biologique différent. Dans divers tests *in vitro*, le meloxicam inhibe sélectivement la COX-2; en effet, à concentration équivalente au taux plasmatique thérapeutique à l'équilibre, une dose donnée de meloxicam inhibe davantage la COX-2 que la COX-1. Les prostaglandines produites par les cyclo-oxygénases ne sont pas les seuls facteurs affectant la protection de la muqueuse gastrique.

Une étude de pharmacologie humaine a comparé les effets du meloxicam (7,5 mg, 1 f.p.j.) et de l'indométhacine (25 mg, 3 f.p.j.) sur l'agrégation des plaquettes et la formation du thromboxane plaquettaire (lesquelles dépendent exclusivement de la COX-1) et sur l'excrétion rénale de prostaglandine (PGE₂). L'agrégation des plaquettes et la formation du thromboxane, presque complètement inhibées par l'indométhacine, n'étaient pas affectées par le meloxicam. Le meloxicam n'avait aucun effet significatif sur l'excrétion urinaire de la PGE₂, alors que l'indométhacine la diminuait de 43 %.

Dans une autre étude, le meloxicam (7,5 et 15 mg) manifestait, *ex vivo*, une inhibition plus marquée de la COX-2 (inhibition de la production de PGE₂ stimulée par le complexe glucido-lipido-protéique, sous dépendance COX-2) que de la COX-1 (inhibition de la production de thromboxane sérique, sous dépendance COX-1).

Le meloxicam inhibait la COX-2 dans divers tests *in vitro* et *ex vivo*. L'inhibition du thromboxane plaquettaire, et par conséquent de l'agrégation des plaquettes, résulte de l'inhibition de la COX-1. L'inhibition du thromboxane plaquettaire par le meloxicam (sous dépendance COX-1), qui est fonction de la dose, est incomplète à posologie anti-inflammatoire. Aucune inhibition significative de l'agrégation plaquettaire n'a été observée sous meloxicam à la posologie thérapeutique recommandée de 7,5 mg à 15 mg par jour.

L'inhibition de la COX-2 inhibe également la production générale prostacycline, ce qui peut favoriser la thrombose.

Aucune étude prospective, contrôlée, de longue durée (>3 mois), permettant d'établir la portée clinique de ces résultats, n'a été effectuée.

Pharmacodynamie

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action.

Pharmacocinétique

Absorption : La biodisponibilité absolue des capsules de meloxicam était de 89 %, après dose orale unique de 30 mg, par rapport à l'injection intraveineuse d'un bolus de 30 mg. On a démontré la bioéquivalence des capsules et des comprimés de meloxicam. Après dose intraveineuse unique, on observe une pharmacocinétique proportionnelle à la dose dans la fourchette de 5 à 60 mg. Après doses orales répétées, la pharmacocinétique des capsules de meloxicam était proportionnelle à la dose dans la fourchette de 7,5 à 15 mg. La C_{max} moyenne était atteinte en

quatre à cinq heures, après administration à jeun d'un comprimé de meloxicam à 7,5 mg, ce qui indique une absorption lente du médicament. L'importance et la rapidité de l'absorption n'étaient pas affectées par l'administration de doses multiples, ce qui suggère une pharmacocinétique linéaire. Après doses multiples, l'équilibre était atteint le 5^e jour. Un deuxième pic de concentration du meloxicam apparaît environ 12 à 14 heures après la prise, ce qui suggère une recirculation entérique.

À une prise par jour, la concentration de meloxicam fluctue peu, le creux et le pic plasmatique (C_{\min} et C_{\max} à l'équilibre) s'établissant respectivement à environ 0,4 µg/ml et 1,0 µg/ml (dose de 7,5 mg) et à environ 0,8 µg/ml et 2,0 µg/ml (dose de 15 mg).

Le traitement continu au long cours (p. ex. : 6 mois) ne produisait aucun changement des paramètres pharmacocinétiques, par rapport aux valeurs observées à l'équilibre après deux semaines de meloxicam p.o. à raison de 15 mg/jour. Il est donc peu probable de voir apparaître des différences pharmacocinétiques lors d'un traitement de plus de six mois.

TABLEAU 3 - PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES APRÈS DOSE UNIQUE ET À L'ÉTAT D'ÉQUILIBRE SOUS MELOXICAM À 15 MG PAR VOIE ORALE (MOYENNE ET % CV)¹

Paramètres pharmacocinétiques (CV %)		État d'équilibre						Dose unique			
		Hommes adultes (non à jeun) ²		Hommes âgés (non à jeun) ²		Femmes âgées (non à jeun) ²		Insuffisance rénale (à jeun)		Insuffisance hépatique (à jeun)	
		15 mg ³		15 mg		15 mg		15 mg		15 mg	
N		24		5		8		12		12	
C_{\max}	(µg/ml)	1,9	-25	2,3	-59	3,2	-24	0,59	-36	0,84	-29
t_{\max}	(h)	6,5	-37	5	-12	6	-27	4	-65	10	-87
$t_{1/2}$	(h)	15	-45	21	-34	24	-34	18	-46	16	-29
CL/f	(ml/min)	8,3	-32	9,9	-76	5,1	-22	19	-43	11	-44
Vz/f^4	(l)	10	-36	15	-42	10	-30	26	-44	14	-29

1) Les valeurs des paramètres du tableau proviennent de diverses études; 2) Teneur en lipides non élevée; 3) Comprimés de meloxicam; 4) $Vz/f = \text{Dose}/(\text{SSC} \cdot \text{Kel})$

Nourriture et antiacides : L'administration du médicament après un petit déjeuner à teneur élevée en lipides (75 g de lipides) n'affectait pas le taux d'absorption des capsules de meloxicam, mais en augmentait la C_{\max} de 22 %. La C_{\max} moyenne était atteinte en cinq à six heures. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été détectée lors de coadministration d'antiacides. Les comprimés de meloxicam peuvent être administrés sans égard à l'horaire des repas ou de la prise d'antiacides.

Distribution : Le volume de distribution moyen (V_{ss}) du meloxicam est d'environ 10 l. Le meloxicam est lié à environ 99,4 % aux protéines plasmatiques humaines (surtout l'albumine), à posologie thérapeutique. Le pourcentage de liaison aux protéines, indépendant de la concentration du médicament dans la fourchette thérapeutique, diminue à environ 99 % en présence de maladie rénale. La pénétration du meloxicam dans les globules rouges humains, après prise orale, est inférieure à 10 %. Après administration d'une dose radiomarquée, plus de 90 % de la radioactivité détectée dans le plasma provenait de la molécule mère.

La concentration de meloxicam dans le liquide synovial, après dose orale unique, équivaut à 40-50 % de la concentration plasmatique. La fraction libre, dans le liquide synovial, est 2,5 fois plus élevée que dans le plasma, le liquide synovial contenant moins d'albumine que le plasma. On ignore la portée clinique de cette observation.

Biotransformation : Le meloxicam subit une biotransformation presque complète, produisant quatre dérivés pharmacologiquement inactifs. Le principal dérivé, le 5'-carboxymeloxicam (60 % de la dose), produit par l'action des cytochromes P450, résulte de l'oxydation d'un dérivé intermédiaire, le 5'-hydroxyméthylmeloxicam, également excrété à un moindre degré (9 % de la dose). Des études *in vitro* indiquent que le CYP 2C9 joue un rôle important dans cette voie métabolique, l'isoenzyme CYP 3A4 y jouant un rôle mineur. Les deux autres dérivés, qui représentent, respectivement, 16 % et 4 % de la dose administrée, résultent probablement de l'effet de la peroxydase.

Excrétion : Le meloxicam est principalement excrété sous forme de dérivés, tant dans l'urine que dans les fèces. On ne détecte que des traces de la molécule mère dans l'urine (0,2 %) et les fèces (1,6 %). L'ampleur de l'élimination urinaire a été mesurée après doses multiples non marquées de 7,5 mg : 0,5 %, 6 % et 13 %, respectivement, de la dose ont été retrouvés dans l'urine sous forme de meloxicam et de ses dérivés 5'-hydroxyméthylé et 5'-carboxylé. Il existe une importante sécrétion biliaire et/ou entérique du médicament. En effet, l'administration orale de cholestyramine, après dose intraveineuse unique de meloxicam, diminuait la SSC du médicament de 50 %.

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne va de 15 à 20 heures; elle ne dépend pas de la posologie, ce qui indique un métabolisme linéaire dans la fourchette thérapeutique. La clairance plasmatique va de 7 à 9 ml/min.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Lors d'une étude portant sur 36 enfants, on a effectué des mesures cinétiques chez 18 enfants, à dose de 0,25 mg/kg. Le pic plasmatique (C_{max}) (-34 %) et la $SSC_{0-\infty}$ (-28 %) tendaient à diminuer chez les plus jeunes (2 à 6 ans, n=7) par rapport aux plus âgés (7 à 14 ans, n=11), alors que la clairance normalisée en fonction du poids semblait plus élevée chez les plus jeunes. Une comparaison historique avec des adultes a révélé que la concentration plasmatique était semblable chez l'enfant plus âgé et l'adulte. La demi-vie d'élimination (13 h) était comparable dans les deux groupes, et tendait à être plus courte que chez l'adulte (15 à 20 h).

Gériatrie : Le taux plasmatique et la pharmacocinétique du meloxicam à l'équilibre étaient semblables chez l'homme âgé (≥ 65 ans) et l'homme jeune. Chez la femme âgée (≥ 65 ans), la SSC était plus élevée de 47 % et la C_{max} , de 32 %, que chez la femme de moins de 55 ans, après normalisation en fonction du poids. Toutefois, malgré cette augmentation, le profil de réactions indésirables était comparable dans les deux populations âgées. Chez les ≥ 65 ans, la fraction libre du médicament était plus petite chez les femmes que chez les hommes.

La clairance plasmatique moyenne à l'équilibre était légèrement inférieure, en gériatrie, à celle rapportée chez les sujets plus jeunes.

Sexe : La concentration plasmatique était légèrement moins élevée chez la femme jeune que chez l'homme jeune. Après dose unique de 7,5 mg de meloxicam, la demi-vie d'élimination moyenne atteignait 19,5 heures chez les femmes par rapport à 23,4 heures chez les hommes. À l'équilibre, les résultats étaient similaires (17,9 heures comparativement à 21,4 heures). Cette différence

pharmacocinétique liée au sexe est probablement dénuée de portée clinique. La pharmacocinétique était linéaire et l'on n'observait aucune différence appréciable de C_{max} ou de T_{max} entre les sexes.

Race : Les données pharmacocinétiques suggèrent que la clairance du meloxicam soit moins élevée chez les sujets d'origine japonaise que chez les Blancs. Toutefois, aucun ajustement posologique n'est requis, compte tenu de l'importante variation entre individus.

Insuffisance hépatique : Après dose unique de 15 mg de meloxicam, on n'observait aucune différence marquée du taux plasmatique en présence d'insuffisance hépatique légère (catégorie Child-Pugh I) et modérée (catégorie Child-Pugh II), par rapport aux volontaires sains. La liaison aux protéines du meloxicam n'était pas affectée par l'insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique n'est requis en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'insuffisance hépatique grave (catégorie Child-Pugh III) n'a pas été étudiée adéquatement.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique du meloxicam a été examinée en présence d'insuffisance rénale de degré variable. La concentration plasmatique totale du médicament diminuait avec l'aggravation de l'insuffisance rénale, alors que la SSC de la fraction libre demeurait inchangée. La clairance totale du meloxicam augmentait, dans ce contexte; l'augmentation de la fraction libre accélérerait probablement la clairance métabolique. Aucun ajustement posologique n'est requis dans l'insuffisance rénale légère ou modérée ($CLCr >15$ ml/min ou $>0,25$ ml/s). L'insuffisance rénale grave n'a pas été étudiée adéquatement. Le meloxicam n'est pas recommandé en présence d'insuffisance rénale grave (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale grave).

Dans l'insuffisance rénale terminale, l'augmentation du volume de distribution pourrait faire augmenter la concentration de la fraction libre de meloxicam; la posologie quotidienne ne doit donc pas dépasser 7,5 mg.

Hémodialyse : Après dose unique de meloxicam, le pic plasmatique (C_{max}) de la fraction libre augmentait dans l'insuffisance rénale sous hémodialyse au long cours (fraction libre : 1 %), par rapport aux volontaires sains (fraction libre : 0,3 %). L'hémodialyse n'abaissait pas la concentration plasmatique totale du médicament; il n'est donc pas nécessaire d'administrer une dose additionnelle après hémodialyse. Le meloxicam n'est pas épuré par la dialyse.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Ranger à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C) hors de portée des enfants, à l'abri de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés MELOXICAM 7,5 mg : Chaque comprimé jaune pastel, rond, biconvexe, porte la mention « 7.5 » d'un côté et uni de l'autre. Offert en flacons de 30, 100 et de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Comprimés MELOXICAM 15 mg : Chaque comprimé jaune pastel, rond, plat à rebords biseautés porte la mention « MEL » sur « 15 » d'un côté et uni de l'autre. Offert en flacons de 30 et de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

En plus de l'ingrédient actif meloxicam, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, bicarbonate de soude, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et silice colloïdale.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

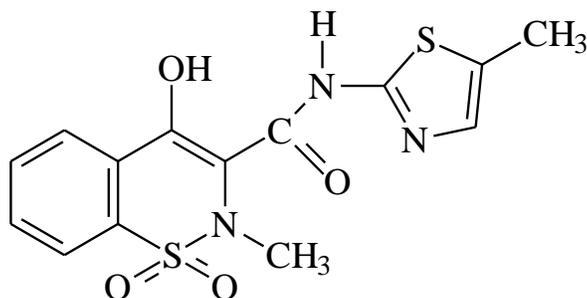
Dénomination internationale : Meloxicam

Nom chimique : 4-hydroxy-2-méthyl-N-(5-méthyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde

Formule moléculaire : $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$

Masse moléculaire : 351,4 g/mol

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques : Le meloxicam est un solide jaune, pratiquement insoluble dans l'eau, mais plus soluble dans les acides forts et les bases. Il est très légèrement soluble dans le méthanol.
pKa : 1,1 et 4,2.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée a été menée auprès de volontaires sains à jeun. L'importance et la rapidité de l'absorption du meloxicam ont été mesurées après administration d'une dose unique de MELOXICAM (meloxicam) ou de comprimés de MOBICOX. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Résumé des données de biodisponibilité comparée

Résumé des données de biodisponibilité comparée Meloxicam (Dose : 1 x 15 mg) Données d'observation à jeun Données basées sur le meloxicam				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	MELOXICAM	Mobicox ^{TM/MC} †		
SSC _T (ng.h/ml)	32492 33769 (31)	32654 33922 (31)	99,5	96,5 -- 102,6
SSC _I (ng.h/ml)	35438 37532 (40)	36073 38573 (45)	98,2	94,7 -- 101,9
C _{MAX} (ng/ml)	1159 1176 (17)	1175 1190 (17)	98,7	93,2 -- 104,5
T _{MAX} * (h)	5,70 (46)	5,20 (56)		
T _{1/2} * (h)	18,3 (31)	19,5 (40)		

* Moyennes arithmétiques (CV %).
** Basé sur la moyenne des moindres carrés.
† Mobicox^{TM/MC} est fabriqué par Boehringer Ingelheim (Canada) ltée.

Les essais cliniques randomisés sur le meloxicam n'ont PAS été conçus pour détecter une différence d'incidence d'événements indésirables cardiovasculaires durant un traitement au long cours.

Aucune étude prospective au long cours, permettant de comparer l'incidence d'effets indésirables graves, cliniquement significatifs, du tube digestif, entre le meloxicam et d'autres AINS, n'a été effectuée.

ARTHROSE

Étude 107.181

Le meloxicam dans le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou et de la hanche a été évalué dans une étude contrôlée à double insu, regroupant 774 patients randomisés à recevoir du meloxicam (n=464), un placebo (n=157) ou du diclofénac (n=153) pendant 12 semaines. Le meloxicam (3,75 mg; 7,5 mg; 15 mg) était comparé au placebo et au diclofénac (100

mg) (voir Tableau 4). Les quatre principaux paramètres d'évaluation étaient l'évaluation globale du chercheur, l'évaluation globale du patient, l'évaluation de la douleur par le patient, et le score WOMAC total (autoquestionnaire sur la douleur, la capacité fonctionnelle et la raideur) (voir Tableau 5). Les patients sous meloxicam à 7,5 mg/jour et sous 15 mg/jour présentaient une amélioration significative de chaque critère d'évaluation, par rapport aux patients sous placebo (voir Tableau 5).

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Étude 107.183

Une étude comparative à double insu de 12 semaines, contrôlée par placebo et médicament actif, a évalué le meloxicam à raison de 7,5 mg, 15 mg et 22,5 mg dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde; cette étude a permis d'évaluer toutes les doses de meloxicam dans un seul essai (voir Tableau 4). Dans cette étude, 894 patients ont été randomisés à recevoir un placebo (n=177), du meloxicam (7,5 mg, 15 mg, 22 mg) (n=536) ou du diclofénac (2 x 75 mg) (n=181) (voir Tableau 4). Le diclofénac (2 x 75 mg) était inclus comme témoin actif, pour évaluer la sensibilité de l'étude. Le meloxicam à raison de 7,5 mg et de 22,5 mg était statistiquement supérieur au placebo pour tous les paramètres principaux d'évaluation, alors que la dose de 15 mg était statistiquement supérieure pour trois paramètres d'évaluation sur cinq (voir Tableau 5). Le diclofénac était supérieur au placebo pour quatre paramètres principaux d'évaluation sur cinq. Tous les traitements actifs étaient supérieurs au placebo pour les paramètres d'évaluation secondaires : abandon pour manque d'efficacité, évaluation globale finale de l'efficacité par le patient et le chercheur, évaluation par le patient du changement de son arthrite et, après ajustement en fonction de la valeur initiale, le questionnaire modifié sur l'état de santé. L'évaluation d'efficacité après 4 semaines montrait une différence significative entre les doses élevées de meloxicam et le placebo, mais non entre le meloxicam à 7,5 mg et le placebo. La posologie de 7,5 mg pourrait néanmoins être utile dans la polyarthrite rhumatoïde, mais les poussées aiguës nécessiteraient probablement une posologie initiale plus élevée.

Tableau 4 - Essais cliniques sur l'arthrose et la PA - Sommaire des données démographiques

Étude #	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration durée et produit de comparaison	Sujets randomisés au traitement (n=nombre)	Âge moyen (Écart)	Sexe
Étude clinique sur l'arthrose					
107.181	Étude multicentrique, à double insu et double placebo, randomisée, à groupes parallèles	3,75 mg/jour 7,5 mg/jour et 15 mg/jour; Voie orale; 12 semaines; diclofénac (100 mg) placebo	774	62 -- 64 ans	506 femmes, 268 hommes
Étude clinique sur la polyarthrite rhumatoïde					
107.183	Étude multicentrique, à double insu et double placebo, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	7.5 mg/jour, 15 mg/jour et 22,5 mg/jour; Voie orale; 12 semaines; diclofénac (150 mg) placebo	894	54,74 (diclofénac) et 56,2 ans (meloxicam 22,5 mg)	681 femmes, 213 hommes

Tableau 5 - Résultats des études sur l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde

Étude #	Paramètres d'évaluation principaux	Efficacité
Étude clinique sur l'arthrose		
107.181	<ul style="list-style-type: none"> • évaluation globale du chercheur • évaluation globale du patient • évaluation de la douleur par le patient, • score WOMAC total (autoquestionnaire sur la douleur, la capacité fonctionnelle et la raideur) 	Le meloxicam à raison de 15 mg et de 7,5 mg était statistiquement supérieur au placebo pour tous les paramètres d'évaluation principaux, alors que la dose de 15 mg était statistiquement supérieure pour trois de ces paramètres sur cinq (voir Tableau 5).
Étude clinique sur la polyarthrite rhumatoïde		
107.183	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre d'articulations douloureuses ou sensibles sur 28 articulations principales • Nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations principales • Évaluation globale de la maladie par le patient • Évaluation globale de la maladie par l'investigateur • Évaluation de la douleur par le patient 	Le meloxicam à raison de 7,5 mg et de 22,5 mg était statistiquement supérieur au placebo pour tous les paramètres d'évaluation principaux, alors que la dose de 15 mg était statistiquement supérieure pour trois de ces paramètres sur cinq (voir le Tableau 5).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ orale allait d'environ 98 mg/kg chez le rat femelle à >800 mg/kg chez le porc miniature. La DL₅₀ intraveineuse allait d'environ 52 mg/kg chez le rat à 100-200 mg/kg chez le porc miniature. Les principaux signes de toxicité comprenaient baisse d'activité motrice, anémie et cyanose. La mort résultait généralement d'ulcères gastriques perforés causant une péritonite.

Les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le porc miniature ont montré les changements caractéristiques observés avec d'autres AINS (p. ex. : ulcères et érosions du tube digestif et, dans les études au long cours, nécrose papillaire rénale. On observait des effets secondaires digestifs, par voie orale, à partir de 1 mg/kg chez le rat, et de 3 mg/kg chez le porc miniature. L'administration intraveineuse de 0,4 mg/kg chez le rat et de 9 mg/kg chez le porc miniature causait des lésions digestives. On n'observait la nécrose papillaire rénale que chez le rat, à partir de 0,6 mg/kg, après exposition à vie au meloxicam.

Des études de reproduction par voie orale sur le rat ont montré réduction des ovulations, inhibition de l'implantation et effets embryotoxiques (augmentation des résorptions) à partir de 1 mg/kg (dose toxique pour les mères), ce qui correspond à 6,6 et 3,3 fois la posologie thérapeutique (7,5 mg et 15 mg) en mg/kg (humain de 50 kg). On a décrit une toxicité fœtale, à la fin de la gestation, commune à tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines.

Des études de toxicité sur la reproduction (rate et lapine) par voie orale n'ont révélé aucune tératogénèse jusqu'à 4 mg/kg chez la rate et 80 mg/kg chez la lapine. À partir de 2,5 mg/kg chez la rate et de 20 mg/kg chez la lapine, on observait une toxicité embryonnaire. On observait une prolongation de la gestation et de la mise bas, ainsi qu'une incidence accrue de mortalité, phénomène bien connu résultant de l'inhibition des prostaglandines, lors d'une étude péri- et post-natale à raison de 0,125 mg/kg et plus.

Le meloxicam n'était pas mutagène dans le test d'Ames, ni dans un test *host-mediated*, ni dans l'épreuve de mutation génique sur cellule de mammifères (V79/HPRT); le meloxicam n'était pas clastogène dans le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains, ni dans le test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de souris.

Des études de cancérogenèse sur le rat et la souris n'ont révélé aucun potentiel cancérogène jusqu'à 0,8 mg/kg chez le rat et 8 mg/kg chez la souris.

Dans les études à vie sur le rat et la souris, citées plus haut, le meloxicam n'endommageait pas le cartilage articulaire; on le considère comme chondroneutre chez ces espèces.

Le meloxicam n'induisait aucune réaction immunogène lors de tests sur des souris et des cobayes. Dans plusieurs tests, le meloxicam était moins phototoxique que certains anciens AINS, mais autant que le piroxicam et le ténoxiam.

Dans des études de tolérance locale, le meloxicam était bien toléré quelle que soit la voie d'administration : intraveineuse, intramusculaire, rectale, dermique et oculaire.

RÉFÉRENCES

- 1) Bigby M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Uses in dermatology and cutaneous toxicity. Dans: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Mechanisms and clinical uses. 2^e édition. Lewis AJ, Furst DE, réd. New York: Marcel Dekker Inc., 207-215:207-215.
- 2) Bird HA, Bevis PJR, Lapham G: An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatoid disease and mild renal impairment. Données internes, Boehringer Ingelheim.
- 3) Bush U, Heinzl G, Narjes H: The effect of cholestiramine on the pharmacokinetics of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in man. *Eur J Pharmacol* 1995; 48: 269-72.
- 4) Degner FL, Heinzl G, Narjes H et coll. : The effect of meloxicam on the pharmacokinetics of beta-acetyl-digoxin. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 486-8.
- 5) Distel M, Muller H, Bluhmki E et coll. : Global analysis of safety of a new NSAID: meloxicam. Données internes, Boehringer Ingelheim.
- 6) Engelhardt G, Homma D, Schlegel K et coll. : Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 1995; 44: 423-33.
- 7) Engelhardt G, Homma D, Schnitzler C : Meloxicam: a potent inhibitor of adjuvant arthritis in the rat. *Inflamm Res* 1995; 44: 548-55.5)
- 8) Engelhardt G, Bogel R, Schnitzler C et coll. : Meloxicam: Influence on Arachidonic Acid Metabolism - Part I. IN VITRO FINDINGS. *Biochem Pharmacol* 1996; 51:21-8.
- 9) Ericson A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371.
- 10) European Commission Enterprise Directorate-General. Volume 3B Guidelines: Medicinal Products for Human Use: Safety, Environment and Information - Excipients in the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use. Juillet 2003. CPMP/463/00
- 11) Hosie J, Distel M, Bluhmki E: Meloxicam in osteoarthritis: a six-months, double-blind comparison with diclofenac sodium. Données internes, Boehringer Ingelheim

- 12) Huskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R et coll. : A long term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. Données internes, Boehringer Ingelheim.
- 13) Linden B, Distel M, Bluhmki E: A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip or knee. Données internes, Boehringer Ingelheim.
- 14) Muller FO, Schall R, de Vaal AC et al.: Influence of meloxicam on furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Eur J Pharmacol* 1995; 48: 247-51.
- 15) Noble S, Balfour JA: Meloxicam - New Drug Profile. *Drugs* 1996; 51(3):424-430.
- 16) Patoia L, Santucci L, Furno P et coll. : A 4-week, double-blind, parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20 mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptoms evaluation in healthy volunteers. Données internes, Boehringer Ingelheim.
- 17) Schmid J, Busch U, Heinzl G et coll. : Meloxicam: pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 1995; 23(11): 1206-13.
- 18) Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, Bjornsson E, Bjarnason I. Department of Internal Medicine, Guy's, King's, St. Thomas' Medical School, Londres, Royaume-Uni. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Feb;4(2):196-202.
- 19) Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smith CJP, et coll. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(3):175-181.
- 20) Turck D, Busch U, Heinzl G et coll. : Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 15: 23-30.
- 21) Turck D, Busch U, Heinzl G et coll. : Effect of food on the pharmacokinetics of meloxicam after oral administration. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 270-6.
- 22) Warner TD et coll. : Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999; 96: 7563-7568.

- 23) Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barcelo P et coll. : A six-months double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. Données internes, Boehringer Ingelheim.
- 24) Vane JR, Botting RM: New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995; 44: 1-10.
- 25) Verhamme KMC, Dieleman JP, Wijk MAM van, Lei J van der, Bosch JLHR, Stricker BHC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and increased risk of acute urinary retention. *Arch Intern Med* 2005;165(13):1547-1551.
- 26) Monographie de produit – Mobicox (meloxicam) comprimés de 7,5 mg et 15 mg. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. Date de révision : 28 mai 2008 (numéro de contrôle 120640).

PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS

Pr MELOXICAM
Comprimés de Meloxicam
Norme Pro Doc

Veillez relire cette notice chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance, au cas où de nouvelles informations y auraient été ajoutées.

La présente notice est la partie III de la monographie du produit MELOXICAM, publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur MELOXICAM. Veuillez consulter régulièrement votre médecin et votre pharmacien et les questionner sur votre santé et les médicaments que vous prenez.

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Indications :

MELOXICAM (meloxicam) fait partie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

MELOXICAM vous a été prescrit par votre médecin pour soulager les symptômes d'au moins l'une des affections suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte;
- douleur liée à l'arthrose (maladie articulaire dégénérative) chez l'adulte.

Les AINS peuvent accroître le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) potentiellement mortels. Le risque augmente :

- lors d'utilisation prolongée d'AINS
- en présence de maladie cardiaque ou cardiovasculaire
- en présence de facteurs de risque de maladie cardiaque ou cardiovasculaire

Les AINS peuvent causer des ulcères ou des saignements de l'estomac et des intestins en tout temps au cours du traitement. Les ulcères et les saignements :

- peuvent survenir sans avertissement
- peuvent causer la mort

Le risque de présenter un ulcère ou un saignement augmente dans certains contextes :

- prise de corticostéroïdes ou d'anticoagulants
- prise à long terme d'AINS
- tabagisme
- consommation d'alcool

- âge avancé
- mauvais état de santé

Les AINS devraient être utilisés uniquement :

- exactement comme prescrits
- à la plus petite dose efficace possible, le moins longtemps possible

Mode d'action :

Comme anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), MELOXICAM (meloxicam) peut faire diminuer la quantité de substances chimiques, produites par l'organisme, causant la douleur et le gonflement.

Comme anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), MELOXICAM ne permet PAS de guérir votre maladie ou d'empêcher son aggravation. MELOXICAM ne peut que soulager la douleur et réduire le gonflement pendant que vous le prenez.

MELOXICAM aide à soulager le gonflement, la rougeur et la douleur articulaire associée à l'arthrite. L'organisme produit des substances chimiques nommées prostaglandines, dont certaines recouvrent l'estomac d'une couche protectrice. Dans l'arthrite, d'autres prostaglandines causent douleur et gonflement. À la dose prescrite par votre médecin, MELOXICAM diminue le type de prostaglandines causant douleur et gonflement.

Contre-indications :

NE PRENEZ PAS MELOXICAM si vous présentez, ou avez déjà présenté, l'une des affections suivantes :

- pontage aortocoronarien (prévu ou récent)
- insuffisance cardiaque grave non maîtrisée
- insuffisance cardiaque congestive
- saignement dans le cerveau ou autres troubles hémorragiques
- grossesse en cours
- allaitement en cours ou prévu
- allergie au meloxicam ou à tout autre ingrédient de MELOXICAM
- allergie à l'aspirine (acide acétylsalicylique) ou à d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- ulcère actif
- Hémorragie gastrique ou intestinale active
- maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- maladie du foie, active ou grave
- maladie des reins, grave ou progressive
- taux élevé de potassium dans le sang
- affections héréditaires rares incompatibles avec la consommation de lactose (ingrédient non médicinal)

INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

Ne prenez pas d'aspirine (acide acétylsalicylique), de composé à base d'aspirine ni d'autres médicaments contre les symptômes de l'arthrite pendant que vous prenez MELOXICAM, à moins que votre médecin vous l'ait recommandé.

Les patients ayant pris un médicament de la même classe que MELOXICAM après un pontage aortocoronarien (sorte de chirurgie cardiaque) ont vu augmenter leur risque de subir une crise cardiaque, un AVC, un caillot de sang dans les jambes ou les poumons ou une infection et d'autres complications, par rapport aux patients n'ayant PAS pris ce médicament

MELOXICAM n'est PAS recommandé chez les moins de 18 ans, puisque son efficacité et son innocuité n'ont PAS été démontrées en pédiatrie.

Ingrédient médicamenteux :

Meloxicam

Ingrédients non médicamenteux importants :

Monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, bicarbonate de soude, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et silice colloïdale.

Formes pharmaceutiques offertes :

Comprimés de 7,5 mg et 15 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous souffrez ou avez souffert de l'un des problèmes médicaux suivants, discutez avec votre professionnel de la santé d'autres options thérapeutiques que MELOXICAM :

- **Crise cardiaque ou angine**
- **AVC ou AIT**
- **Perte de vision**
- **Grossesse en cours**
- **Insuffisance cardiaque congestive**

Avant de prendre ce médicament, veuillez aviser votre médecin en cas de :

- allergie ou réaction antérieure (chez vous ou un membre de votre famille) à MELOXICAM ou à tout autre anti-inflammatoire (tels que : aspirine [AAS], célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénopronène, flurbiprofène, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, acide méfénamique, meloxicam, nabumétone, naproxen, oxaprozine, piroxicam, rofécoxib, sulindac, ténoxycam, acide tiaprofénique, tolmétine, ou valdécoxib (liste NON complète). Des réactions allergiques peuvent se manifester sous forme de sinusite intensifiée, d'urticaire (éruption cutanée), d'apparition ou d'aggravation de l'asthme ou d'anaphylaxie (collapsus soudain)

- (vous ou un membre de votre famille) asthme, polypes nasaux, inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou urticaire chronique
- antécédents de malaises gastriques, d'ulcères ou de saignement de l'estomac ou des intestins
- maladie du foie
- antécédent de saignement dans le cerveau
- maladie des reins ou de trouble urinaire
- problèmes de saignement
- cholestérol élevé
- hypertension (haute pression)
- athérosclérose
- mauvaise circulation dans les extrémités (mains et pieds)
- diabète
- tabagisme présent ou passé
- régime spécial (p. ex. : à faible teneur en sodium ou en sucre)
- intolérance à certains sucres, confirmée par un médecin
- autres problèmes médicaux tels que l'alcoolisme, etc.

Avant de prendre ce médicament, veuillez aussi avertir votre médecin si vous prévoyez une grossesse.

Pendant que vous prenez ce médicament :

- avisez tout autre médecin, dentiste, pharmacien, ou autre professionnel de la santé, que vous prenez ce médicament, particulièrement si vous prévoyez subir une opération au cœur;
- ne consommez PAS d'alcool, car cela augmenterait le risque de problèmes d'estomac;
- vous pourriez être moins fertile. MELOXICAM n'est pas recommandé chez les femmes qui souhaitent devenir enceintes. Il faut songer à cesser MELOXICAM si vous avez de la difficulté à devenir enceinte;
- un suivi médical régulier est essentiel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veuillez consulter votre médecin et votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (prescrits ou en vente libre), entre autres :

- Aspirine (AAS) ou autres AINS
exemples : célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométhacine, kétorolac, naproxen
- Antidépresseurs
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
exemples : citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline
- Antihypertenseurs
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

INFORMATIONS IMPORTANTES A LIRE

exemples : énalapril, lisinopril, périndopril, ramipril

- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)

exemples : candésartan, irbesartan, losartan, valsartan

- Anticoagulants
exemples : warfarine, aspirine, clopidogrel
- Cholestyramine
- Cimétidine
- Corticoïdes (y compris les glucocorticoïdes)
exemple : prednisone
- Cyclosporine
- Digoxine
- Diurétiques
exemples : furosémide, hydrochlorothiazide
- Stérilet
- Lithium
- Méthotrexate
- Anovulants (pilule anticonceptionnelle)
- Hypoglycémiant oraux (médicaments contre le diabète)
- Tacrolimus

Votre médecin pourrait vous prescrire une faible dose d'aspirine (acide acétylsalicylique), comme anticoagulant, afin de réduire le risque de crise cardiaque ou d'AVC pendant que vous prenez MELOXICAM.

Ne prenez que la quantité d'aspirine prescrite par votre médecin. Votre risque de problème à l'estomac est plus élevé en prenant MELOXICAM avec de l'aspirine que si vous prenez MELOXICAM seul.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Posologie :

MELOXICAM est destiné aux patients de plus de 18 ans; le traitement devrait être le plus court possible.

Affection médicale	Dose initiale	Dose maximale (par jour)
Traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte.	15 mg, une fois par jour. Selon la réponse thérapeutique, la posologie peut être réduite à 7,5 mg, une fois par jour.	15 mg, une fois par jour. La posologie ne doit pas excéder 7,5 mg/jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave sous dialyse.
Douleur due à l'arthrose (maladie articulaire dégénérative de	7,5 mg, une fois par jour. La dose peut être augmentée à 15 mg, une fois par jour, au besoin.	15 mg, une fois par jour. La posologie ne doit pas excéder 7,5 mg/jour chez

Affection médicale	Dose initiale	Dose maximale (par jour)
l'adulte)	En présence de risque élevé de réactions indésirables, la posologie initiale est de 7,5 mg, une fois par jour.	les patients atteints d'insuffisance rénale grave sous dialyse.

Prenez MELOXICAM comme votre médecin l'a prescrit. **N'en prenez PAS plus, ne le prenez PAS plus souvent ou plus longtemps que votre médecin ne l'a recommandé. Prenez la plus petite dose possible, le moins longtemps possible.** Prendre trop de MELOXICAM augmente le risque d'effets secondaires indésirables potentiellement dangereux, particulièrement si vous êtes âgé, avez d'autres maladies ou prenez d'autres médicaments.

Si vous devez prendre MELOXICAM durant plus de 7 jours, consultez régulièrement votre médecin pour vérifier si le médicament fonctionne pour vous et s'il cause des effets indésirables. Dans certains types d'arthrite, il pourrait s'écouler jusqu'à deux semaines avant que vous ressentiez tous les bienfaits de ce médicament.

Ce médicament a été prescrit spécifiquement pour vous. N'en donnez à personne d'autre. Le médicament pourrait causer du tort à quelqu'un, même si ses symptômes ressemblent aux vôtres.

MELOXICAM n'est PAS recommandé chez les moins de 18 ans, son innocuité et son efficacité n'ayant PAS été établies dans ce contexte.

MELOXICAM peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose manquée :

Prenez MELOXICAM comme votre médecin l'a prescrit. Si vous sautez une dose, prenez la dose suivante le lendemain comme d'habitude. Ne prenez pas une dose additionnelle.

SURDOSE :

En cas de surdose, contactez votre médecin, le service des urgences ou le centre antipoison le plus proche

INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET COMMENT RÉAGIR

Comme tout autre AINS, MELOXICAM peut produire, outre ses effets bénéfiques, des réactions indésirables, surtout lorsque pris longtemps ou à forte dose. Les patients âgés, frêles ou affaiblis semblent présenter des effets secondaires plus fréquents ou plus graves. Les effets secondaires suivants ne sont pas tous fréquents, mais ils pourraient nécessiter une intervention médicale. Rappelez tout symptôme ou effet indésirable à votre professionnel de la santé.

MELOXICAM peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Soyez prudent avant de conduire une automobile ou de participer à des activités nécessitant de la vigilance. Si vous constatez que vous êtes somnolent, étourdi ou avez une sensation de « tête légère » après avoir pris MELOXICAM, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines.

MELOXICAM pourrait vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. L'exposition au soleil ou à des lampes à rayons UV peut provoquer : coups de soleil, ampoules, éruptions cutanées, rougeurs, démangeaisons ou changements de couleur, ainsi que des troubles visuels. En cas de réaction au soleil, communiquez avec votre médecin.

Consultez votre médecin si vous n'éprouvez aucun soulagement de votre arthrite, ou en cas de problème.

Consultez votre médecin IMMÉDIATEMENT en cas de frissons, fièvre, douleurs musculaires ou tout autre symptôme de type grippe, particulièrement si ces symptômes sont accompagnés d'une éruption cutanée. Ces symptômes pourraient signaler une RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE à ce médicament.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR		
Symptôme/effet	CESSEZ MELOXICAM et contactez IMMÉDIATEMENT votre médecin ou votre pharmacien	CESSEZ MELOXICAM et contactez votre médecin ou votre pharmacien
Selles sanglantes ou noires	*	
Essoufflement, respiration sifflante, toute difficulté à respirer ou oppression thoracique	*	

RÉACTIONS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR

Symptôme/effet	CESSEZ MELOXICAM et contactez IMMÉDIATEMENT votre médecin ou votre pharmacien	CESSEZ MELOXICAM et contactez votre médecin ou votre pharmacien
Réactions allergiques, comme : éruption cutanée, urticaire ou gonflement, démangeaisons, frissons, fièvre, douleurs musculaires et courbatures ou tout autre symptôme de type grippe	*	
Vision brouillée ou tout problème de vision	*	
Tout changement de la quantité ou de la couleur de l'urine (rouge ou brune)	*	
Toute douleur ou difficulté à uriner		*
Gonflement des pieds, du bas des jambes, gain de poids		*
Vomissements ou indigestion persistante, nausées, mal d'estomac ou diarrhée		*
Couleur jaune de la peau ou des yeux avec ou sans démangeaisons cutanées		*
Malaise, fatigue, perte d'appétit		*
Mal de tête, raideur du cou		*
Confusion, dépression		*
Étourdissements, sensation de tête légère		*
Problèmes auditifs		*

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu en prenant MELOXICAM, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

RANGEMENT DU MÉDICAMENT

Ranger à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C) hors de portée des enfants, à l'abri de l'humidité.

Ne conservez PAS de médicament périmé ni de médicament dont vous n'avez plus besoin.

Tout médicament périmé ou inutilisé devrait être retourné à votre pharmacien.

Gardez hors de portée des enfants.

Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. N'en donnez à personne d'autre.

Pour de plus amples renseignements sur ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :
 - Par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789 ou
 - Par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice d'adresse 0701 E
Ottawa (Ontario) KIA OK9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES INFORMATIONS

Pour de plus amples informations, contactez d'abord votre médecin ou votre pharmacien.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9.

Date de révision : 4 septembre 2013