

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr_oms-PIROXICAM

Piroxicam, USP

Capsules de 10 mg et de 20 mg
Suppositoires de 10 mg et de 20 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Pharmascience inc.
6111 Royalmount Avenue
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision:
17 février 2010

Numéro de contrôle : 131400

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	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSE	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
RANGEMENT ET STABILITÉ	25
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	27
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS	34

Pr **pms-PIROXICAM**

Piroxicam, USP

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / Teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Orale	Capsules 10 mg et 20 mg	Lactose et gélatine <i>Voir la liste complète des ingrédients dans Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>
Rectale	Suppositoires 10 mg et 20 mg	Aucun <i>Voir la liste complète des ingrédients dans Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

pms-PIROXICAM (piroxicam) est indiqué pour le traitement symptomatique de :

- polyarthrite rhumatoïde
- arthrose (arthrite dégénérative), et
- spondylite ankylosante

Dans le présent document, à moins d'indication contraire, le terme AINS désigne à la fois les AINS non sélectifs et les AINS inhibant sélectivement la cyclo-oxygénase 2 (COX-2).

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

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

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

pms-PIROXICAM, comme tout AINS, ne fait que soulager les symptômes et réduire l'inflammation aussi longtemps que dure le traitement.

Gériatrie (> 65 ans) : Les données d'études cliniques et de pharmacovigilance suggèrent que l'utilisation en gériatrie soit associée avec des différences au plan de l'innocuité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pédiatrie (< 16 ans) : L'efficacité et l'innocuité du produit en pédiatrie n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

pms-PIROXICAM est contre-indiqué en cas de:

- Phase périopératoire de pontage aortocoronarien : pms-PIROXICAM n'a PAS été étudié dans ce contexte, mais une étude portant sur un inhibiteur sélectif de la COX-2 dans ce contexte a conclu à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires/ thromboemboliques, d'infections chirurgicales profondes et de complications au site d'ouverture du sternum.
- Troisième trimestre de la grossesse : risque accru de fermeture prématurée du canal artériel et de travail prolongé.
- Allaitement : risque d'effets indésirables graves pour le nouveau-né allaité.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Allergie connue au piroxicam ou à l'un des ingrédients/excipients de pms-PIROXICAM.
- Antécédent d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique ou tout AINS (à savoir, syndrome partiel ou total d'intolérance à l'acide acétylsalicylique : rhinosinusite, urticaire ou oedème de Quincke, polypes nasaux, asthme). 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. Il faut avoir à l'esprit le risque d'allergie croisée entre les divers AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Réactions allergiques -- Réactions de type anaphylactique**).
- Ulcère gastrique /duodéal /peptique actif ou maladie inflammatoire active de l'appareil digestif, saignement du tube digestif ou antécédents récents ou récurrents de ces affections.
- Les suppositoires pms-PIROXICAM (piroxicam) ne devraient pas être utilisés chez les patients ayant des lésions inflammatoires du rectum ou de l'anus, ou chez les patients avec un historique récent de saignements du rectum ou de l'anus.
- Hémorragie vasculaire cérébrale et autres troubles hémorragiques.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance hépatique grave ou maladie hépatique active.
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine 30 ml/min ou < 0,5 ml/sec) ou aggravation d'une maladie rénale (en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, il existe un 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.

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*).

pms-PIROXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée 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 pms-PIROXICAM à tout patient atteint de cardiopathie ischémique (entre autres, mais NON limité à : infarctus du myocarde en phase aiguë, antécédent d'infarctus du myocarde et/ou d'angine), de maladie vasculaire cérébrale (entre autres, mais NON limité à : AVC, accident ischémique transitoire et/ou amaurose fugace) et/ou insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV de la NYHA).

L'utilisation de pms-PIROXICAM 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 aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- *Reins -- Équilibre hydroélectrolytique*)

Les essais cliniques randomisés effectués sur pms-PIROXICAM 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 pms-PIROXICAM.

Risques d'événements indésirables digestifs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- *Appareil digestif*)

L'utilisation de pms-PIROXICAM est associée à une incidence accrue d'événements indésirables digestifs (tels que : ulcère peptique/duodénal, perforation, obstruction et hémorragie intestinales).

Généralités

Les patients frêles ou affaiblis tolèrent moins bien les effets indésirables, il faut, en pareil contexte, user de précautions particulières. **Afin de minimiser le risque d'effet indésirable, il convient d'utiliser la plus petite dose possible, le moins longtemps possible.** Tout comme avec les autres AINS, il convient d'user de prudence en gériatrie, à cause du risque accru d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, il faut envisager d'autres types de traitements n'utilisant pas les AINS.

On ne recommande PAS d'utiliser pms-PIROXICAM conjointement avec d'autres AINS, à l'exception de petites doses d'acide acétylsalicylique 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 -- Acide acétylsalicylique (AAS) et autres AINS**).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE.

Système cardiovasculaire

pms-PIROXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée 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 pms-PIROXICAM en présence de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie rénale, dont (liste NON exhaustive):

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

L'utilisation des AINS, tels que pms-PIROXICAM, 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 le traitement par pms-PIROXICAM en cas d'apparition ou d'aggravation d'hypertension artérielle.

L'utilisation des AINS, tel que pms-PIROXICAM, peut déclencher rétention liquidienne et oedème, 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 utilisation d'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:

Corticoïdes:

pms-PIROXICAM (piroxicam) 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 pms-PIROXICAM, des signes de toxicité digestive grave et parfois mortelle (tels que : ulcère peptique/duodéal, inflammation, perforation, obstruction et hémorragie digestives) peuvent apparaître en tout temps, avec ou sans signes annonciateurs. 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 pms-PIROXICAM, même en l'absence de symptômes digestifs annonciateurs. La plupart des cas spontanément rapportés d'événements indésirables digestifs mortels 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 n'utilisant pas d'AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières - Gériatrie**)

Des données épidémiologiques suggèrent que pms-PIROXICAM (piroxicam) est associé à un risque élevé de toxicité digestive, par rapport à d'autres AINS.

Il faut informer les patients des signes et/ou symptômes de toxicité digestive grave et leur dire de cesser pms-PIROXICAM 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. Il semble que l'ulcère digestif haut, l'hémorragie et la perforation causés par les AINS surviennent chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois, et chez 2-4 % des patients traités pendant un an. Cette tendance persiste, le risque de voir éventuellement apparaître un événement indésirable digestif augmentant avec le temps. Toutefois, le risque est présent même lors d'un traitement de courte durée.

Il faut user de prudence en prescrivant pms-PIROXICAM en présence d'antécédent d'ulcère peptique/duodéal ou d'hémorragie digestive puisque le risque d'hémorragie digestive sous AINS se

trouve alors multiplié par 10. Les autres facteurs de risque d'ulcère digestif et d'hémorragie comprennent: infection par *Helicobacter pylori*, âge avancé, traitement prolongé aux AINS, abus d'alcool, tabagisme, mauvais état général ou traitement concomitant avec tout médicament de la liste suivante :

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

Le risque d'effet secondaire digestif est proportionnel à la dose; il ne faut pas dépasser la posologie de 20 mg par jour de piroxicam. On recommande d'utiliser la plus faible posologie d'entretien nécessaire à la maîtrise des symptômes.

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 après le début du traitement avec un AINS. Si de tels symptômes se produisaient, en l'absence d'autre explication, il faut interrompre le traitement par pms-PIROXICAM 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 de surveiller les patients de près, sous pms-PIROXICAM, dans les contextes problématiques : prise d'anticoagulants, hémophilie ou troubles plaquettaires.

Anticoagulants:

Le piroxicam est fortement lié aux protéines sériques. Par conséquent, il pourrait déplacer d'autres médicaments liés aux protéines. En cas d'administration concomitante avec le piroxicam, le médecin doit surveiller de près la posologie des anticoagulants coumariniques et d'autres médicaments fortement liés aux protéines.

De nombreuses études ont montré que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. Il importe de surveiller de près le RNI (rapport normalisé international) lors de traitement concomitant avec la warfarine et pms-PIROXICAM. Des saignements peuvent se produire malgré la surveillance du RNI.

Effet antiplaquettaire

Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et on a démontré qu'ils peuvent allonger le temps de saignement chez certains patients. L'effet des AINS sur la fonction plaquettaire est réversible, et plus faible (ou plus court) que celui de l'acide acétylsalicylique (AAS).

pms-PIROXICAM et les autres AINS n'ont aucune efficacité démontrée en tant qu'antiplaquettaires. Il NE FAUT PAS les utiliser comme substitut à l'acide acétylsalicylique ou à tout autre antiplaquettaire dans la prophylaxie des maladies cardiovasculaires

thromboemboliques. Il NE FAUT PAS interrompre les traitements antiplaquettaires. Il existe des preuves voulant que l'utilisation concomitante d'AINS et d'acide acétylsalicylique pourrait réduire de façon importante l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES -- Interactions avec des médicaments -- Acide acétylsalicylique (AAS) et autres AINS**)

L'administration concomitante de pms-PIROXICAM et de faibles doses d'acide acétylsalicylique augmente le risque d'ulcère digestif et des complications associées.

Dyscrasies sanguines:

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

On voit parfois de l'anémie sous AINS, dont pms-PIROXICAM. Ce phénomène pourrait être causé par la rétention liquidienne, par des pertes sanguines digestives ou par un effet encore mal compris sur l'érythropoïèse. Lors des essais cliniques sur le piroxicam, les réactions indésirables hématologiques étaient très fréquentes (15 %) (voir **Réactions indésirables – Effets indésirables survenus au cours d'essais cliniques – Hématologie**). À la posologie recommandée de 20 mg/jour de piroxicam, on observait chez environ 4 % des patients (sous piroxicam seul ou associé à l'acide acétylsalicylique) une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite, sans qu'on ait détecté de sang dans les selles par suite d'irritation digestive. Il faut donc surveiller périodiquement l'hémoglobine et l'hématocrite.

Foie/voies biliaires/pancréas

Comme avec tout AINS, une élévation marginale du taux sérique d'une ou de plusieurs enzymes hépatiques (AST, ALT, phosphatase alcaline) se produit chez environ 15 % des patients. Ces anomalies peuvent s'aggraver, se stabiliser ou régresser durant le traitement. Les valeurs d'AST et d'ALT atteignaient 3 fois la limite supérieure de la normale chez moins de 1 % des patients lors des essais cliniques contrôlés. L'hépatite et la jaunisse sont survenues chez moins de 1 % des patients.

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

Bien que de telles réactions soient rares, il faut mettre fin au traitement si les anomalies du bilan hépatique persistent ou s'aggravent, si des signes et symptômes compatibles avec une maladie du foie apparaissent (p. ex. : jaunisse) ou si des manifestations générales apparaissent (p. ex. : éosinophilie associée à une éruption cutanée, etc.).

S'il faut prescrire le piroxicam 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 cas de réactions de type anaphylactique chez des patients n'ayant jamais été exposés auparavant à pms-PIROXICAM. En pharmacovigilance, de rares cas de réactions anaphylactiques (ou de type anaphylactique) et d'oedème de Quincke ont été rapportés sous pms-PIROXICAM. pms-PIROXICAM ne devrait PAS être prescrit 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'acide acétylsalicylique ou tout autre AINS (voir **Contre-Indications**).

Intolérance à l'acide cétylsalicylique:

Il ne faut PAS donner pms-PIROXICAM à des patients atteints d'un syndrome partiel ou total d'intolérance à l'acide acétylsalicylique (rhinosinusite, urticaire/oedème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez lesquels asthme, anaphylaxie, urticaire/oedème de Quincke, rhinite ou autre manifestation allergique ont été précipités par la prise d'acide acétylsalicylique 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**)

Des données épidémiologiques suggèrent que le piroxicam soit associé à un risque élevé de réactions cutanées graves, par rapport à d'autres AINS n'appartenant pas au groupe -oxicam.

Système immunitaire

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Infections - Méningite aseptique**)

Infection:

pms-PIROXICAM, 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 dont pms-PIROXICAM, des symptômes de méningite aseptique (raideur de la 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, perte auditive, insomnie ou dépression en prenant des AINS, comme pms-PIROXICAM. 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 piroxicam et autres AINS. Le cas échéant, il faut cesser le médicament et obtenir un examen ophtalmologique. En cas de traitement prolongé par pms-PIROXICAM, 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 piroxicam 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, d'hématurie, de protéinurie et, à l'occasion, de syndrome néphrotique.

On a rapporté, sous piroxicam, des cas d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie, ainsi que d'élévation réversible de l'azote uréique et de la créatininémie.

Des cas d'insuffisance rénale causée par les AINS se sont produits chez des patients atteints de troubles prérenaux responsables d'une réduction du débit sanguin rénal ou du 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 une dégradation de la fonction rénale. Les contextes le plus à risque sont : insuffisance prérenale préexistante (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 et même potentiellement mortelle chez des patients à 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.

Il faut user de prudence en instaurant un traitement par pms-PIROXICAM chez des patients très déshydratés. Il faut réhydrater le patient avant de commencer le traitement. On recommande également la prudence en cas de maladie rénale préexistante. Par suite de l'excrétion largement rénale de pms-PIROXICAM et de ses dérivés (moins de 5 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée), il faut

réduire la posologie de pms-PIROXICAM dans l'insuffisance rénale et surveiller les patients de près.

Il faut périodiquement réévaluer le bilan rénal.

Insuffisance rénale grave :

(voir **Contre-Indications**)

Équilibre hydroélectrolytique:

Les AINS, incluant pms-PIROXICAM, augmentent la rétention sodée de façon proportionnelle à la dose, ce qui peut résulter en rétention liquidienne et oedème et, par conséquent, augmenter la tension artérielle et aggraver l'insuffisance cardiaque. Il faut donc user de prudence en prescrivant pms-PIROXICAM en présence d'antécédents d'insuffisance cardiaque, de fonction cardiaque compromise, d'hypertension, d'âge avancé ou de tout contexte favorisant une rétention liquidienne (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire**).

Les AINS, incluant pms-PIROXICAM, 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'acide acétylsalicylique constitue un indice rare, mais important, d'allergie à l'acide acétylsalicylique et aux AINS. Ce phénomène se produit le plus souvent chez des patients asthmatiques porteurs de polypes nasaux.

Sexualité/reproduction:

Comme tous les médicaments inhibant la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, pms-PIROXICAM 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 un traitement avec pms-PIROXICAM chez les patientes ayant des difficultés à concevoir ou qui sont en évaluation par suite d'infertilité.

Une association de signes et symptômes cutanés et/ou allergiques, suggérant une maladie sérique, a été signalée occasionnellement sous pms-PIROXICAM. Les symptômes comprenaient arthralgies, prurit, fièvre, fatigue et éruption cutanée dont réactions vésicobulleuses et érythrodermie.

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, incluant pms-PIROXICAM. La fréquence de ces réactions étant très basse, elles ont généralement été signalées en pharmacosurveillance, 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. 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.

Des données épidémiologiques suggèrent que le piroxicam soit associé à un risque élevé de réactions cutanées graves, par rapport à d'autres AINS n'appartenant pas au groupe -oxicam.

Le piroxicam a été occasionnellement associé à des cas de photosensibilité.

Une association de signes et symptômes cutanés et/ou allergiques, suggérant une maladie sérique, a été signalée occasionnellement sous pms-PIROXICAM. Les symptômes comprenaient arthralgies, prurit, fièvre, fatigue et éruption cutanée dont réactions vésicobulleuses et érythrodermie.

Populations particulières

Femmes enceintes :

pms-PIROXICAM est CONTRE-INDIQUÉ durant le troisième trimestre de la grossesse en raison d'un risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'un risque de prolongation du travail (voir TOXICOLOGIE).

L'utilisation de pms-PIROXICAM durant les deux premiers trimestres de la grossesse n'est pas recommandée puisque l'innocuité du produit n'est pas établie dans ce contexte. Il faut user de prudence en prescrivant pms-PIROXICAM au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse (voir TOXICOLOGIE).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter négativement la grossesse et/ou le développement embryonnaire et fœtal. Des données épidémiologiques suggèrent un risque accru d'avortement spontané et de malformation cardiaque après utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse.

Chez l'animal, on a démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines augmentait les pertes pré et postimplantation et 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.

Allaitement :

(voir **Contre-Indications**)

Pédiatrie:

(voir **Contre-Indications**)

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, particulièrement en présence de maladie cardiovasculaire. Les patients âgés

présentent également un risque accru d'ulcération et d'hémorragie œsophagiennes.

Chez de tels patients, il faut envisager de réduire la posologie de départ, et ajuster au besoin la posologie au cas par cas, sous surveillance étroite.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Système cardiovasculaire : La tension artérielle doit être vérifiée régulièrement sous pms-PIROXICAM (voir **Mises en garde et précautions – Système cardiovasculaire**).

Hématologie : Le taux d'hémoglobine (ou l'hématocrite) doit être vérifié périodiquement. En cas de traitement concomitant de pms-PIROXICAM et de warfarine, le rapport normalisé international (RNI) doit être surveillé de près (voir **Mises en garde et précautions - Hématologie**).

Foie : Le bilan hépatique doit être vérifié périodiquement (voir **Mises en garde et précautions -- Foie/Voies biliaires/Pancréas**).

Ophthalmologie : Il faut effectuer périodiquement un examen ophtalmologique (Voir **Mises en garde et précautions - Ophthalmologie**).

Reins : Sous pms-PIROXICAM, il faut surveiller le bilan rénal (débit urinaire, créatininémie, clairance de la créatinine, azote uréique) dans les contextes suivants : insuffisance prérénale préexistante (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 (voir **Mises en garde et précautions - Reins**).

Le taux sérique des électrolytes doit être vérifié périodiquement, particulièrement chez les patients à risque élevé (voir **Mises en garde et précautions – Reins – Équilibre hydroélectrique**).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Généralités

Sous AINS, les réactions indésirables digestives sont les plus fréquentes, la plus grave étant l'ulcère peptique avec ou sans hémorragie. Des décès se sont produits, particulièrement en gériatrie. Des données épidémiologiques suggèrent que pms-PIROXICAM (piroxicam) soit associé à un risque élevé de toxicité digestive, par rapport à d'autres AINS (voir **Mises en garde et précautions – Appareil digestif**).

Des cas de réactions cutanées graves ont été associés aux AINS. Des données épidémiologiques suggèrent que le piroxicam soit associé à un risque élevé de réactions cutanées graves, par rapport à d'autres AINS n'appartenant pas au groupe -oxicam (voir **Mises en garde et précautions - Peau**).

L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (voir **Mises en garde et précautions - Système cardiovasculaire**).

Réactions indésirables signalées en essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, le taux de réactions indésirables observé dans les essais peut ne pas refléter le taux observé en pratique et ne devrait pas être comparé au taux observé dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations concernant les effets indésirables provenant d'essais cliniques permettent de préciser les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.

Chez environ 2300 patients sous 20 mg ou moins de piroxicam par jour durant les essais cliniques, les effets secondaires observés étaient surtout digestifs (20 % des patients environ). Environ 5 % des patients atteints d'effets secondaires digestifs ont mis fin à leur traitement; l'incidence globale d'ulcère peptique était d'environ 1 %, et celle d'hémorragie de 0,1 %. Les tableaux 1 et 2 résument respectivement les réactions indésirables très fréquentes ($\geq 10\%$) et fréquentes ($>1\%$ et $\leq 10\%$).

Tableau 1. Réactions indésirables très fréquentes ($\geq 10\%$) durant les essais cliniques

SYSTÈME	Fréquence (N≈2300) (%)
Appareil digestif	17,4
Malaise épigastrique	6,4
Nausée	4,1
Constipation	2,4
Malaise au ventre	2,2
Flatulences	2,1
Diarrhée	1,8
Douleur abdominale	1,5
Indigestion	1,3
Anorexie	1,2
Ulcère peptique	Environ 1
Stomatite	< 1
Vomissements	< 1
Hématémèse	< 1
Méléna	< 1
Perforation	< 1
Xérostomie	< 1
Pancréatite	< 1
Hématologie 15,0	15,0
Baisse de l'hémoglobine	4,6
Baisse de l'hématocrite	4,2
Thrombocytopénie	2,4
Éosinophilie	1,8
Leucocytose	1,7
Basophilie	1,7
Leucopénie	1,4
Pétéchies	< 1
Ecchymoses	< 1
Dépression de la moelle osseuse dont anémie aplasique et épistaxis	< 1

Tableau 2. Réactions indésirables fréquentes ($\geq 1\%$ et $\leq 10\%$) durant les essais cliniques

Réactions indésirables	Fréquence (N≈2300) (%)
Système nerveux central	5
Céphalée	1,8
Malaise	1,0
Étourdissements	< 1
Somnolence/sédation	< 1
Vertige	< 1
Dépression	< 1
Hallucinations	< 1
Insomnie	< 1
Nervosité	< 1
Paresthésies	< 1
Changements de la personnalité	< 1
Rêves anormaux	< 1
Confusion	< 1
Dermatologie (2,0%)	2,0
Éruption cutanée	2,0
Prurit	< 1
Érythème	< 1
Ecchymoses	< 1
Desquamation	< 1
Érythrodermie	< 1
Érythème polymorphe	< 1
Nécrolyse épidermique toxique	< 1
Réaction vésicobulleuse	< 1
Onycholyse	< 1
Syndrome de Stevens-Johnson	< 1
Photosensibilité	< 1
Reins	1
(Voir Mises en garde et précautions)	
Oedème	1,6
Dysurie	< 1
Hématurie	< 1
Protéinurie	< 1
Néphrite interstitielle	< 1
Insuffisance rénale	< 1
Hyperkaliémie	< 1
Glomérulite	< 1
Syndrome néphrotique	< 1

Gériatrie : Les patients de plus de 65 ans 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 sont également à risque accru de lésion de l'oesophage inférieur, notamment ulcères et hémorragies.

Réactions indésirables moins fréquentes (<1 %) durant les essais cliniques

Allergies (<1 %) : anaphylaxie, bronchospasme, urticaire/ oedème de Quincke, vasculites, maladie sérique (voir **Mises en garde et précautions**), incidence inférieure à 1 % dans tous les cas.

Système cardiovasculaire (<1 %) : hypertension, palpitations, aggravation de l'insuffisance cardiaque (voir **Mises en garde et précautions, Système cardiovasculaire**), exacerbation d'angine, incidence inférieure à 1 % dans tous les cas.

Organes des sens: Réactions des yeux, oreilles, nez et gorge (<1 %) : acouphènes (environ 1 %); vision brouillée, irritation/gonflement des yeux, incidence inférieure à 1 % dans tous les cas.

Foie (<1 %) : ictère, hépatite (voir **Mises en garde et précautions, Foie/voies biliaires/pancréas**), incidence inférieure à 1 % dans tous les cas.

Système respiratoire (<1 %) : dyspnée

Métabolisme (<1 %) : hypoglycémie, hyperglycémie, gain/perte de poids, incidence inférieure à 1 % dans tous les cas.

Divers (<1 %) : diaphorèse, douleurs (colique), fièvre, symptômes grippaux (voir **Mises en garde et précautions, Peau, Infection / Méningite aseptique**), faiblesse, incidence inférieure à 1 % dans tous les cas.

Autres : On a rapporté des cas isolés de plaies lentes à guérir, thrombophlébite, pemphigus, alopecie, mastodynie, diminution ou perte de la libido, impuissance, pollakiurie, oligurie, ménorragie, amnésie, anxiété, tremblements, troubles auditifs, surdité, soif, frissons, augmentation de l'appétit, akathisie, tachycardie, bouffées vasomotrices, changement de couleur des dents, glossite, douleur thoracique, anémie, anémie hémolytique et facteur antinucléaire positif (ANA); aucune relation de cause à effet n'a pu être établie pour ces rares occurrences.

Anomalie des paramètres sanguins et biochimiques

Hématologie (15,0 %) : Voir **Tableau 1. Réactions indésirables très fréquentes (≥10 %) durant les essais cliniques**

Biochimie : les changements biochimiques observés sous pms-PIROXICAM comprenaient une augmentation du taux d'azote uréique, de la créatinine (voir **Mises en garde et précautions, Reins**), de l'acide urique et des enzymes hépatiques LDH, AST, ALT et phosphatase alcaline.

Réactions indésirables signalées en pharmacosurveillance

Des données épidémiologiques suggèrent que pms-PIROXICAM (piroxicam) soit associé à un risque élevé de toxicité digestive, par rapport à d'autres AINS.

Des données épidémiologiques suggèrent que le piroxicam soit associé à un risque élevé de réactions cutanées graves, par rapport à d'autres AINS n'appartenant pas au groupe -oxicam.

Les réactions indésirables fréquemment rapportées (1-10 % des patients) sous piroxicam sont :

Appareil cardiovasculaire	Oedème
Appareil digestif	Anorexie, douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, flatulences, hémorragie franche/perforation, brûlures d'estomac, nausées, ulcère (gastrique/duodénal), vomissements
Sang et lymphhe	Anémie, prolongement du temps de saignement
Système nerveux central	Étourdissements, céphalée
Peau et phanères	Prurit, éruption cutanée
Organes des sens	Acouphène
Appareil génito-urinaire	Bilan rénal anormal

Les réactions indésirables rapportées dans 0,1 % - 1 % des cas comprennent :

Organisme entier	Fièvre, infection, septicémie
Appareil cardiovasculaire	Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, tachycardie, syncope
Appareil digestif	Bouche sèche, oesophagite, gastrite, glossite, hématomèse, hépatite, ictère, méléna, saignements rectaux, stomatite
Sang et lymphhe	Ecchymoses, éosinophilie, épistaxis, leucopénie, purpura, pétéchies, thrombocytopenie
Métabolisme et nutrition	Changements du poids
Système nerveux central	Anxiété, asthénie, confusion, dépression, rêves anormaux, envie de dormir, insomnie, malaise, nervosité, paresthésie, somnolence, tremblements, vertige
Appareil respiratoire	Asthme, dyspnée
Peau et phanères	Alopécie, ecchymoses, desquamation, érythème, photosensibilité, diaphorèse
Organes des sens	Vision brouillée
Appareil génito-urinaire	Cystite, dysurie, hématurie, hyperkaliémie, néphrite interstitielle, syndrome néphritique, oligurie/polyurie, protéinurie, insuffisance rénale

On a également rapporté des réactions indésirables rares (de 0,01 % à <0,1 %) :

Organisme entier	Réaction anaphylactique, changement de l'appétit, mort, syndrome grippal, douleurs (colique), maladie sérique
Appareil cardiovasculaire	Arythmie, exacerbation d'angine, hypotension, infarctus du myocarde, palpitations, vasculite
Appareil digestif	Éructations, insuffisance hépatique, pancréatite

Sang et lymphes	Agranulocytose, anémie hémolytique, anémie aplasique, adénopathie, pancytopénie
Métabolisme et nutrition	Hyperglycémie, hypoglycémie
Système nerveux central	Akathisie, convulsions, coma, hallucinations, méningite, changements de l'humeur
Appareil respiratoire	Dépression respiratoire, pneumonie
Peau et phanères	Œdème de Quincke, nécrose épidermique toxique, érythème polymorphe, érythrodermie, onycholyse, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire, réaction vésicobulleuse
Organes des sens	Conjonctivite, troubles auditifs, gonflement des yeux

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions drogue-drogue

Médicaments fortement liés aux protéines :

Le piroxicam est fortement lié aux protéines sériques. Par conséquent, il pourrait déplacer d'autres médicaments liés aux protéines. En cas d'administration concomitante avec pms-PIROXICAM, le médecin doit surveiller de près la posologie des anticoagulants coumariniques et d'autres médicaments fortement liés aux protéines.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autre AINS :

On ne recommande PAS, dans un but analgésique ou anti-inflammatoire, d'ajouter pms-PIROXICAM à un autre AINS, y compris les produits en vente libre (comme l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène), en raison de l'absence de preuve d'effet synergique utile et du risque de réaction indésirable par effet additif.

La seule exception est l'utilisation d'acide acétylsalicylique à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire alors qu'un patient prend un autre AINS à des fins analgésiques/anti-inflammatoires. Il faut toutefois avoir en tête le fait que l'association acide acétylsalicylique-AINS peut produire des effets secondaires additifs, et que l'AINS pourrait nuire à l'effet antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique à faible dose, peut-être par compétition pour le site actif de la cyclo-oxygénase 1.

Anticoagulants :

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sang – Anticoagulants)

De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmentait le risque d'événements indésirables digestifs tels qu'ulcères et hémorragies. Les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et les AINS perturbent la fonction plaquettaire. La prise simultanée de pms-PIROXICAM et de warfarine impose donc une surveillance étroite, afin de s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant ne soit nécessaire.

Le piroxicam est fortement lié aux protéines sériques. Par conséquent, il pourrait déplacer d'autres médicaments liés aux protéines. En cas d'administration concomitante avec pms-PIROXICAM, le

médecin doit surveiller de près la posologie des anticoagulants coumariniques et d'autres médicaments fortement liés aux protéines.

Antihypertenseurs :

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

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 le taux sérique des électrolytes) devraient être surveillés de plus près dans ce contexte, puisqu'il pourrait survenir une élévation substantielle de la tension artérielle.

L'administration concomitante de pms-PIROXICAM et de propranolol peut réduire l'effet hypotenseur du bêtabloquant. Il faut surveiller une perturbation possible de l'effet antihypertenseur ou antiangineux des bêtabloquants au début ou à la fin d'un traitement par pms-PIROXICAM.

Antiplaquettaires (dont l'acide acétylsalicylique) :

L'association d'un antiplaquettaire et d'un AINS augmente le risque d'hémorragie, par suite de l'effet antiplaquettaire des AINS, dont pms-PIROXICAM (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Hématologie - Effets antiplaquettaires**)

Cholestyramine :

Chez les sujets sains, l'administration concomitante de cholestyramine et de piroxicam augmente l'élimination du piroxicam (sa demi-vie est réduite de 40 % et sa clairance augmente de 52 %).

L'importance de ces changements suggère que les effets du piroxicam soient réduits dans ce contexte, mais seules des études auprès de patients pourraient confirmer cette impression. On suggère de séparer le plus possible la prise des deux médicaments et de surveiller la diminution éventuelle de la réponse au piroxicam. Si une réponse inadéquate au piroxicam semble résulter de la prise de cholestyramine, il faudrait envisager de changer d'hypolipémiant.

Cimétidine :

Les données de deux études indiquent une légère augmentation de l'absorption du piroxicam après administration de cimétidine, sans qu'on ait noté de modification des paramètres d'élimination. La cimétidine augmente la surface sous la courbe (SSC0-120) et la Cmax du piroxicam de 13-15 %. On ignore la portée clinique de cette augmentation légère, mais significative, de l'absorption.

Cyclosporine :

L'inhibition de l'activité des prostaglandines rénales par les AINS peut accroître la concentration plasmatique de la cyclosporine, ce qui pourrait augmenter le risque de néphrotoxicité lié à ce médicament. Les patients prenant un AINS et de la cyclosporine doivent être surveillés de près.

Diurétiques :

Les études cliniques et les données de pharmacosurveillance ont montré que les AINS peuvent diminuer les effets des diurétiques. On doit surveiller, chez les patients prenant un diurétique et un AINS, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance rénale (voir **Mises en garde et précautions - Reins**) et vérifier l'efficacité du diurétique.

Glucocorticoïdes :

Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmentait le risque d'événements indésirables digestifs tels qu'ulcères et hémorragies, particulièrement en gériatrie (>65 ans).

Lithium :

On a démontré que le piroxicam augmentait le taux plasmatique du lithium à l'équilibre. On recommande de vérifier la lithémie au début et à la fin du traitement par pms-PIROXICAM, et lors de tout ajustement de la posologie.

Méthotrexate :

Bien qu'aucun cas d'interaction avec pms-PIROXICAM n'ait été signalé à ce jour, des rapports isolés indiquent que la prise concomitante de certains AINS et de méthotrexate puisse provoquer une toxicité grave et parfois fatale du méthotrexate.

Jusqu'à plus ample informations, il faut user de prudence lors d'administration concomitante de pms-PIROXICAM et de méthotrexate, particulièrement en présence d'insuffisance rénale préexistante, laquelle pourrait accroître le risque.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) :

L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcère et d'hémorragie digestive (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif**).

Tacrolimus :

L'inhibition de l'activité des prostaglandines rénales par les AINS peut accroître la concentration plasmatique du tacrolimus, ce qui pourrait augmenter le risque de néphrotoxicité lié à ce médicament. Les patients prenant un AINS et du tacrolimus doivent être surveillés de près.

Anovulants :

On ne dispose d'aucune information sur les interactions médicamenteuses éventuelles entre pms-PIROXICAM et les anovulants.

Hypoglycémiantes oraux :

On a signalé des interactions avec certains AINS, mais on ne dispose d'aucune donnée sur l'administration concomitante d'hypoglycémiantes oraux et de pms-PIROXICAM.

Interactions avec des aliments

On n'a pas établi l'existence d'interactions avec des aliments.

Interactions avec des plantes médicinales

On n'a pas établi l'existence d'interactions avec des plantes médicinales.

Interactions avec des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi l'existence d'interactions avec des épreuves de laboratoire.

Interactions avec le mode de vie

La prise concomitante d'alcool et de pms-PIROXICAM pourrait accroître le risque d'effets secondaires digestifs, dont ulcère et hémorragie.

Le tabagisme est associé à un risque accru d'effets secondaires digestifs, dont ulcère et hémorragie.

Les patients affectés de troubles visuels, d'étourdissements, de vertige, de somnolence ou d'autre perturbation du système nerveux central, sous pms-PIROXICAM, doivent user de prudence lors d'activité exigeant de la vigilance et s'abstenir de conduire ou d'utiliser des instruments dangereux.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques :

Pour chaque indication, le dosage des suppositoires pms-PIROXICAM (piroxicam), lorsqu'utilisés seuls, est identique au dosage des capsules de pms-PIROXICAM (piroxicam). Les suppositoires pms-PIROXICAM (piroxicam) offrent une voie d'administration alternative pour les médecins voulant les prescrire à certains patients ou pour les patients qui les préféreraient.

Les patients frêles ou affaiblis tolérant moins bien les effets indésirables il faut, en pareil contexte, user de précautions particulières. **Afin de minimiser le risque d'effet indésirable, il convient d'utiliser la plus petite dose possible, le moins longtemps possible.** Tout comme avec les autres AINS, il convient d'user de prudence en gériatrie, à cause du risque accru d'insuffisance rénale, hépatique et cardiaque. Il convient de songer à réduire la posologie de départ et à n'augmenter la dose qu'en l'absence de réponse adéquate. Les patients doivent être surveillés de près. Chez les patients à risque élevé, il faut envisager d'autres types de traitements n'utilisant pas les AINS.

Insuffisance hépatique : Le piroxicam est éliminé en bonne partie par biotransformation hépatique. Par conséquent, en présence d'affections hépatiques, il pourrait être nécessaire de réduire la posologie de pms-PIROXICAM. pms-PIROXICAM est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique grave ou de maladie hépatique active.

Insuffisance rénale : Par suite de l'importance de l'excrétion rénale de pms-PIROXICAM et de ses dérivés (moins de 5 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée), il faut réduire la posologie de pms-PIROXICAM dans l'insuffisance rénale et surveiller les patients de près. pms-PIROXICAM est contre-indiqué dans l'insuffisance rénale grave et en présence de dysfonctionnement rénal en progression (voir **Contre-indications**).

Posologie recommandée et ajustements posologiques

On recommande d'utiliser la plus petite dose efficace de pms-PIROXICAM, le moins longtemps possible, afin de minimiser les risques d'événements indésirables cardiovasculaires et digestifs (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

La posologie recommandée au départ est de 20 mg, 1 fois par jour ou de 10 mg, 2 fois par jour.

La posologie d'entretien dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylite ankylosante est de 20 mg, une fois par jour. Dans certains cas, 10 mg, une fois par jour suffiront.

La posologie d'entretien dans l'arthrose est de 10-20 mg, une fois par jour.

Administration combinée: La posologie de pms-PIROXICAM ne doit pas dépasser 20 mg, une fois par jour.

Les capsules pms-PIROXICAM doivent être prise immédiatement après un repas, ou bien avec de la nourriture ou du lait. En cas de problème digestif nouveau ou persistant (indigestion, nausée, vomissements, mal d'estomac ou diarrhée), il faut consulter un médecin.

Insuffisance hépatique (voir Considérations posologiques).

Insuffisance rénale: (voir Considérations posologiques).

Gériatrie (>65 ans), frêles ou affaiblis: (voir Considérations posologiques).

Pédiatrie (<16 ans) : (voir Contre-indications).

Dose manquée

Prise de pms-PIROXICAM une fois par jour : la dose manquée peut être prise dans les 8 heures suivant l'oubli, sinon attendre la dose suivante. Prise de pms-PIROXICAM deux fois par jour : la dose manquée peut être prise dans les deux heures suivant l'oubli, sinon attendre la dose suivante. Revenir ensuite à l'horaire habituel.

SURDOSE

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

On a signalé des cas de surdose allant jusqu'à 1800 mg de piroxicam, avec guérison sans séquelle. En cas de surdose de pms-PIROXICAM (piroxicam), un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. Des études ont révélé que le charbon activé pouvait diminuer l'absorption et la réabsorption du piroxicam, réduisant d'autant la concentration du produit.

Le piroxicam étant fortement lié aux protéines sériques, la dialyse ne permet pas de l'épurer en cas de surdose.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

pms-PIROXICAM inhibe la prostaglandine synthétase. La diminution résultante du taux des prostaglandines pourrait expliquer en partie ses effets anti-inflammatoires. pms-PIROXICAM n'agit pas sur l'axe hypophyse-surrénale.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, on évalue que l'efficacité de 20 mg de piroxicam équivaut à celle de 4,2 g d'AAS par jour.

Pharmacodynamie

pms-PIROXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien aux propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action est incomplètement élucidé (voir **Mode d'action et pharmacologie clinique, Mode d'action**)

Pharmacocinétique

Absorption : Le piroxicam est bien absorbé suivant une administration orale ou rectale.

La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 4 heures après une dose orale unique de 20 mg. Lorsque la drogue est administrée quotidiennement, les concentrations plasmatiques augmentent pour une période de 7 à 12 jours durant laquelle une stabilité est atteinte. Les concentrations atteintes ne sont pas excédées suivant l'administration quotidienne constante de la drogue. La demi-vie plasmatique est d'environ 50 heures chez l'humain. L'étendue et le taux d'absorption ne sont pas influencés par la prise de nourriture ou d'antiacides.

Après une seule dose rectale de 20 mg, la pharmacocinétique est similaire à celle obtenue après l'administration orale, sauf pour les concentrations plasmatiques maximales qui sont atteintes à environ 10 heures.

Distribution : Quatre-vingt-dix-neuf pourcent du piroxicam retrouvé dans le plasma est lié à des protéines plasmatiques. La présence de piroxicam dans le lait maternel a été déterminée au cours de l'administration initiale et dans des conditions à long terme (52 jours). Le piroxicam est apparu dans le lait maternel à environ 1% à 3% de la concentration plasmatique maternelle. Aucune accumulation de piroxicam ne s'est produite dans le lait par rapport à celle dans le plasma pendant le traitement.

Métabolisme : Le piroxicam est métabolisé extensivement et moins de 5 % de la dose quotidienne est excrété inchangé dans l'urine et les selles. La principale voie de métabolisation est l'hydroxylation de l'anneau pyridyle, suivie par la conjugaison avec l'acide glucuronique et l'élimination urinaire. Environ 5 % de la dose est métabolisée et éliminée sous forme de saccharine.

Élimination : Environ 5 % de la dose est métabolisé et éliminé sous forme de saccharine.

Lors d'une période de 4 jours d'observation, vingt hommes sains prenant 20 mg par jour de piroxicam (en une ou plusieurs doses divisées) ont présenté une moyenne de pertes sanguines fécales quotidiennes significativement inférieure à celle de dix hommes sains prenant 3,9 g d'acide acétylsalicylique par jour.

Populations et conditions particulières

Sexe / Gériatrie : Les effets de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique du piroxicam ont été évalués dans trois études à dose unique, trois études à dose multiple et cinq études de pharmacosurveillance. Les résultats étaient variables, mais certaines études indiquaient une tendance vers une baisse légère de la clairance totale, et vers une augmentation de la demi-vie et de la concentration à l'équilibre en gériatrie, plus particulièrement chez les femmes. À tous les âges, la concentration plasmatique était nettement plus élevée chez certains des patients.

Insuffisance hépatique : Le piroxicam est éliminé en bonne partie par biotransformation hépatique. Par conséquent, la présence d'atteinte hépatique pourrait nécessiter de réduire la posologie. pms-PIROXICAM est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique grave ou maladie hépatique active.

Insuffisance rénale : Par suite de l'importante excrétion rénale de pms-PIROXICAM et de ses dérivés (moins de 5 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée), il faut réduire la posologie de pms-PIROXICAM dans l'insuffisance rénale et surveiller les patients de près. pms-PIROXICAM est contre-indiqué dans l'insuffisance rénale grave et en présence de dysfonctionnement rénal en progression.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Capsules: Conserver entre 15°C et 30°C.

Suppositoires: Conserver entre 15°C et 25°C.

Protéger de l'humidité.

Garder en sécurité hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Capsules:

pms-PIROXICAM (piroxicam) 10 mg sont des capsules de gélatine dure avec un corps opaque de couleur bleu poudre profond imprimé "PIROXICAM 10" et un capuchon opaque de couleur marron portant le logo Pharmascience "P".

pms-PIROXICAM 20 mg sont des capsules de gélatine dure avec un corps opaque de couleur marron imprimé "PIROXICAM 20" et un capuchon opaque de couleur marron portant le logo Pharmascience "P".

Les capsules pms-PIROXICAM sont disponibles en bouteilles de 100 et 500.

Composition:

Les capsules pms-PIROXICAM contiennent 10 mg ou 20 mg de Piroxicam, USP. De plus, elles contiennent de l'AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, amidon de maïs, D&C rouge n° 28, dioxyde de titane, gélatine, lactose, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Suppositoires:

Suppositoires pms-PIROXICAM (piroxicam): blanc ou blanc casé en forme de cône, chacun contenant 10 ou 20 mg de piroxicam. Les suppositoires pms-PIROXICAM sont disponibles en paquets de 50.

Composition:

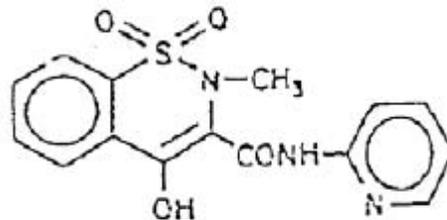
Les suppositoires pms-PIROXICAM contiennent 10 mg ou 20 mg de Piroxicam, USP. De plus, ils contiennent de la cire microcristalline, gallate de propyle et suppicire.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

- a) Nom propre : Piroxicam, USP
- b) Nom chimique : 4-hydroxy-2-méthyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxyde
- c) Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ 331,35
- d) Structure moléculaire :



- e) Propriétés physicochimiques :

Le piroxicam est une poudre sans odeur, blanche à brun-pâle ou jaune pâle. Il est un solide hygroscopique cristallin blanc, lequel fond de 196 à 200 °C. Il forme un monohydrate qui est jaune. Il est peu soluble dans l'eau, les solutions acides et la plupart des solvants organiques, et légèrement soluble dans les alcools et les solutions alcalines.

ESSAIS CLINIQUES

Les études randomisées contrôlées avec piroxicam n'ont PAS été conçues pour détecter les différences au niveau des effets adverses cardiovasculaires de façon chronique.

Études de biodisponibilité comparatives

Capsules

Une étude de biodisponibilité comparative, double permutation, portant sur une dose unique a été effectuée avec les capsules pms-PIROXICAM (piroxicam) 20 mg et les capsules 20 mg FELDENE (piroxicam) 20 mg. Les données de pharmacocinétiques calculées pour le pms-PIROXICAM et FELDENE sont présentées dans le Tableau 3 ici-bas.

Tableau 3. Données de pharmacocinétiques calculées pour le pms-PIROXICAM et FELDENE

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Test*	Référence	
SSC _T (µg.h/mL)	125 134 (35,8)	125 131 (31,7)	100
SSC _I (µg.h/mL)	143 155 (42,3)	140 149 (35,9)	102
C _{max} (µg/mL)	2.32 2.34 (11,7)	2,24 2,26 (15,8)	104
T _{max} * (h)	2.23 (1,69)	2,60 (1,30)	
T _{1/2} * (h)	53,2 (20,4)	54,7 (18,1)	

* Pour la moyenne arithmétique T_{max} et T_{1/2} (les écart-types) sont présentés.

Suppositoires

Les études de biodisponibilité ont été effectuées chez des volontaires humains normaux en santé. Les résultats sont présentés dans le tableau 4:

Tableau 4. Profil pharmacocinétique de deux différentes formulations de suppositoires contenant 20 mg piroxicam.

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Test Suppositoires pms- PIROXICAM, 20 mg	Référence Suppositoires Feldene, 20 mg	
SSC _{DCQ} (µg.h/mL)	109.4 113,01 (26,6)	109.1 112,9 (27,5)	100,3
SSC _I (µg.h/mL)	122,1 128,60 (35,0)	121,7 128,0 (34,6)	100,4
C _{max} (µg/mL)	1,49 1,53 (21,6)	1,50 1,53 (17,9)	99,3
T _{max} * (h)	9,68 (3,21)	10,8 (5,62)	
T _{1/2} * (h)	53,94 (21,69)	55,04 (16,87)	

* Pour la moyenne arithmétique T_{max} et T_{1/2} (les écart-types) sont présentés.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études animales

L'activité anti-inflammatoire du piroxicam par voie orale a été démontrée chez le rat, le cobaye et le chien. Une dose de 4,0 mg/kg administrée à des rats inhibait à 50 % l'œdème de la patte induit par la carraghénine. Le piroxicam, à dose allant de 0,3 à 3,3 mg/kg, inhibait également l'arthrite induite par adjuvant chez le rat. Aux doses de 10 et de 18 mg/kg, le piroxicam inhibait la formation de granulome induite par ficelle de coton chez le rat. Une dose de 0,3 mg/kg de piroxicam administrée à des cobayes inhibait à 50 % l'érythème induit par les rayons ultraviolets. L'administration intraveineuse de piroxicam (5 mg/kg) à des chiens inhibait la gonarthrite aiguë induite par l'acide urique.

L'effet analgésique du piroxicam par voie orale à raison de 1,85 mg/kg inhibait chez la souris les contorsions causées par la phénylquinone. Le piroxicam oral à 1,0, 3,2 et 10 mg/kg était efficace dans le test de Randall-Sellito, où une pression est appliquée à la patte en état d'inflammation chez le rat. Le piroxicam était inactif dans le test de la plaque chauffante et dans le test de retrait de la queue jusqu'à 100 mg/kg. L'effet antipyrétique du piroxicam à 10 mg/kg par voie orale a été démontré dans le test d'hyperthermie induite chez le rat par injection intramusculaire de lipopolysaccharide d'*E. coli*.

Le piroxicam inhibe la prostaglandine synthétase, ce qui diminue la synthèse des prostaglandines. Le médicament inhibe également l'aggrégation plaquettaire induite par le collagène. Les effets anti-inflammatoires du piroxicam ne dépendent pas de la stimulation surrénalienne. Son activité a été démontrée chez des rats après excision des surrénales. Le piroxicam n'a aucun effet significatif sur les systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

Études chez l'humain: voir Mode d'action et pharmacologie clinique.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme :

Species	Sex	LD50 (95% Confidence Limits) mg/kg	
		Oral	I.P
Mice	M	360 (321-404)	360 (305-425)
	F	approx. 360	
Rat	M	270 (231-316)	220 (197-241)

Les effets toxiques observés chez la souris et le rat comprenaient ataxie, dépression, respiration difficile, prostration, inhibition du gain de poids et perte de poids. La nécropsie révélait d'importantes adhérences viscérales ainsi que des érosions dans l'estomac et l'intestin.

Chez le chien, les posologies de 5, 25, 50, 400 et 700 mg/kg produisaient des vomissements répétés, de l'anorexie chronique et de la diarrhée; on retrouvait du sang microscopique dans les selles après 24 heures. Sous 50, 400 et 700 mg/kg, on observait une perte de poids d'environ 15 % et une diarrhée sanglante. La nécropsie des chiens sous 5 mg/kg montrait des érosions et des hémorragies de la muqueuse. On observait également ces lésions, ainsi que des ulcères du pylore (antre et/ou sphincter) aux doses plus élevées.

Toxicité subaiguë et chronique : Le piroxicam administré par voie orale à des chiens Beagle, à raison de 1,0 mg/kg/jour durant 373 jours, produisait des signes de toxicité digestive et rénale, dont : vomissements, diarrhée, ulcères (ou érosions) duodénaux et gastriques, sang microscopique dans les selles, anémie, protéinurie, hématurie, nécrose papillaire et un cas de pyélonéphrite. Les autres effets considérés comme liés à la pathologie primaire étaient des signes tégumentaires, une leucocytose et une baisse de la calcémie.

Une étude de 1 an chez le singe rhésus à raison de 2,5, 5,0 ou 10,0 mg/kg/jour p.o. a révélé des cylindres épithéliaux dans les tubules collecteurs chez 67 % des femelles sous forte dose. On ne constatait aucune évidence de toxicité digestive quelle que soit la dose. Une autre étude chez le singe rhésus utilisait les mêmes doses durant 90 jours. On ne signalait que des érosions occasionnelles de la muqueuse digestive sous forte dose. Toutefois, un ulcère gastrique aigu est apparu chez une femelle sous faible dose.

Lors d'une étude de 18 mois chez le rat, des doses orales quotidiennes de 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg produisaient, proportionnellement à la dose et à la durée d'administration, de la nécrose papillaire, une augmentation du taux d'azote uréique et des lésions digestives nécrosantes. Sous forte dose, les lésions digestives et la nécrose papillaire étaient présentes chez plus de femelles que de mâles. On observait également des cas d'anémie, proportionnels à la dose, chez les mâles.

Lors d'une étude de 18 mois chez la souris, des doses orales quotidiennes de 2, 4 ou 8 mg/kg étaient administrées. On observait une augmentation de la mortalité sous 8 mg/kg. On observait, proportionnellement à la dose, de la nécrose papillaire avec néphrite interstitielle diffuse chronique secondaire, augmentation du taux d'azote uréique et lésions digestives nécrosantes.

Études d'irritation locale

Dans une étude de 28 jours effectuée chez le lapin, l'administration rectale journalière d'un suppositoire de 40 mg de piroxicam ou d'un placebo n'a pas affecté la santé générale des animaux. Des traces externe de sang ont été décelées (chez 6 des 15 animaux traités avec le piroxicam versus 10 des 16 animaux sous placebo) et les résultats des examens histologiques étaient consistants avec la production d'un traumatisme mécanique local de la muqueuse rectale. Il n'y avait pas de différence au niveau des effets physiques des suppositoires, avec ou sans piroxicam.

Dans une étude de 21 jours effectuée chez le chien, l'administration rectale journalière d'un suppositoire contenant 5 mg ou 10 mg de piroxicam n'engendrait aucun signe macroscopique ou de lésions histopathologiques.

Études sur la reproduction/tératologie : Le piroxicam, par suite de son inhibition de la synthèse des prostaglandines, prolonge la gestation chez le rat, proportionnellement à la dose et à la durée d'administration.

À dose de 2, 5 ou 10 mg/kg, administrée à des rates gestantes à partir du 15^e jour après l'accouplement, le piroxicam produit, proportionnellement à la dose, une augmentation de la mortalité et un allongement de la gestation et de la mise bas. La mise bas était totalement inhibée par le piroxicam à 10 mg/kg durant 8 jours. La dystocie, ajoutée à la toxicité digestive du produit, induisait faiblesse et mortalité chez les femelles et les rejetons. Lors de l'interruption du traitement, après 5 jours d'administration du médicament, des cas de mortalité et de dystocie continuaient à se produire.

Lorsque des rates gestantes recevaient 10 mg/kg/jour de piroxicam p.o. du premier jour après l'accouplement jusqu'au 16^e, 17^e, 18^e, 19^e ou 20^e jour après l'accouplement, la gestation était prolongée

dans tous les groupes, le délai étant proportionnel à la durée du traitement. On observait une prolongation de la mise bas et une mortalité accrue des rejets, ainsi qu'une suppression, proportionnelle à la dose, de la lactation.

On a administré du piroxicam à raison de 2, 5 ou 10 mg/kg/jour p.o. à des rats mâles et femelles durant 81 et 14 jours, respectivement, avant l'accouplement. Les femelles continuaient à recevoir le médicament jusqu'au 6e jour après l'accouplement. On n'observait aucune modification du comportement sexuel ou de la fertilité, chez les deux sexes. Le développement fœtal était normal. La survie et la croissance des rejets étaient comparables à celles du groupe témoin et l'on n'observait ni lésion ni malformation.

L'administration orale de piroxicam à des rates et à des lapines gestantes, à raison de 2, 5 ou 10 mg/kg/jour, durant la période critique de l'organogenèse n'a produit ni toxicité embryonnaire ni tératogenèse.

L'administration orale de piroxicam à des rates, à raison de 2, 5 ou 10 mg/kg/jour, du 1e au 12e jour de la lactation inhibait le gain de poids des rejets, par suppression de la lactation chez les mères, de manière proportionnelle à la dose.

Mutagenèse : Le piroxicam n'a manifesté aucune activité mutagène dans un ensemble d'épreuves.

Cancérogenèse : Dans une étude de 24 mois chez le rat, le piroxicam administré dans la nourriture à raison de 0,3 ou 1,0 mg/kg induisait le même ensemble de lésions non néoplasiques (incidence accrue sous 1 mg/kg/jour) que celles observées dans l'étude de 18 mois sur le rat. Les principales anomalies induites par le médicament étaient la nécrose papillaire, la pyélonéphrite suppurée et l'ulcère du pylore. Les femelles n'étaient pas plus atteintes que les mâles, sauf dans le cas de la pyélonéphrite suppurée.

RÉFÉRENCES

1. Anti-inflammatory Analgesics, Nonsteroidal (Systemic). United States Pharmacopoeia Dispensing Information Drug Information for the Health Care Professional Twelfth edition 1992. IA:460-469, 479.
2. Brogden R. C. Heel R.C.; Speight T.M.; Avery G.S.; Piroxicam: A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs* 28:292-323 (1984).
3. Caille G. and Vezina M, Comparative bioavailability study of Piroxicam 20 mg suppositories 1990. Données au dossier, Pharmascience Inc. (Part III, Vol. 4 p. 43-44; Part IV, Vol. 5 p. 1-17).
4. Dessain P, Estabrooks TF, Gordon AJ. Piroxicam in the treatment of osteoarthritis: a multi-centre study in general practice involving 1218 patients. *J Int Med Res* 1979; 7:335-
5. FELDENE (piroxicam) 10 and 20 mg Capsules and Suppositories Product Monograph. Pfizer Canada Inc. Kirkland, Quebec. June 18, 1991.
6. Heynen G; Dessain P.: Piroxicam Suppositories for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: an open multicentre study in 116 patients. *Eur. J. Rheum. Inflam.*, 6:134-138 (1983).
7. Hobbs D.C., Gordon A.J.: Absence of an effect of age on the pharmacokinetics of piroxicam. *Roy. Soc. Med. Int. Congr. Symp. Series* 67:270-281, 1979.
8. Hobbs D.C., Twomey TM. Piroxicam pharmacokinetics in man: aspirin and antacid interaction studies. *J Clin Pharmacol* 1979; 219:270-281.
9. Neuman M.: A clinical and pharmacokinetic study of piroxicam administered as a rectal suppository. *Drugs Exptl. Clin, res* VII(1):15-24 (1981).
10. Nuotio P. and Makisara P.: Pharmacokinetic and clinical study of piroxicam. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series No. 1:25-30* (1978).
11. Piroxicam. Martindale The Extra Pharmacopoeia Twenty-ninth edition 1989. London. The Pharmaceutical Press. 37-39.
12. Pisko EJ, Rahman MA, Turner RA, Agudelo CA. Long-term efficacy and safety of piroxicam in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Ther Res* 1980; 27:852-859.
13. Pitts N.E.: Efficacy and safety of piroxicam. *Am. J. Med.* 72(2A):77-78, 1982.
14. Radi I.; Matoso L.; Posmantir A. and Papalexiou P.: Safety and efficacy of piroxicam in the treatment of ankylosing spondylitis. *Eur. J. Rheum. Inflam.*, 1:346-351 (1978).
15. Richardson JC, Block KLN, Ross SG, Verbeeck RK. Effects of age and sex on piroxicam disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37:13-18.

16. Schiantarelli P.; Cadel S.: Piroxicam pharmacologic activity and gastrointestinal damage by oral and rectal route. Comparison with oral indométhacine and phenylbutazone. *Forsch./Drugs Res.* 31(1): No. 1 (1981).
17. Schiantarelli P.; Acerbi D.; Bovis G.: Some pharmacokinetic properties and bioavailability by oral and rectal route of piroxicam in rodents and in man. *Drug res.* 31(1), No. 1 (1981).
18. Steigerwald J.C.: Piroxicam and rheumatoid arthritis: a double blind 16-week study comparing piroxicam and indométhacine. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series No. 1:47-52* (1978).
19. Ward J.R.; Willkens R.F.; Louie J.S; McAdam L.P.: Piroxicam and rheumatoid arthritis: A multi-center 14 week controlled double-blind study comparing aspirin and piroxicam. *Roy. Soc. Med. Int. Congr. Symp. Series 1:31-39* (1978).
20. Wiseman E.H. and Boyale J.A.: Piroxicam (Feldene). *Clinics in Rheumatic Diseases* 6:585-613 (1980).
21. Wiseman E.H.: Review of preclinical studies with piroxicam, pharmacokinetics, and toxicology. *Roy. Soc. Med. Int. Congr. Symp. Series 1:11-23* (1978).
22. Wiseman E.H., Chang Y-H, Lombardino JG. Piroxicam, a novel anti-inflammatory agent. *Arzneim-Forsch* 1976; 26:1300-1303.
23. Woolf AD, Rogers HJ, Bradbrook ID, Corless D. Pharmacokinetic observations on piroxicam in young adult, middle-aged and elderly patients. *Br J Clin Pharmac* 1983; 16:433-437.
24. Basic Product Monograph Information for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), Guidance Document, Health Products and Food Branch, November 23, 2006.

PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS

Pr **pms-PIROXICAM**
 Piroxicam Capsules, USP
 Piroxicam Suppositoires, USP

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 d'une monographie en trois parties. Cette notice est un résumé qui ne donne PAS tous les renseignements sur pms-PIROXICAM. Pour toute question au sujet du médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

Votre professionnel de la santé vous a prescrit les capsules ou suppositoires pms-PIROXICAM pour soulager les symptômes d'au moins l'une des affections suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde;
- arthrose (arthrite dégénérative);
- spondylite ankylosante.

Les effets de ce médicament:

Les capsules ou suppositoires pms-PIROXICAM (piroxicam), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), peut diminuer les produits chimiques produits par le corps qui causent douleur et gonflement.

Les capsules ou suppositoires pms-PIROXICAM ne guérissent PAS votre maladie et ne l'empêchent PAS de s'aggraver. pms-PIROXICAM ne peut que soulager la douleur et réduire le gonflement aussi longtemps que vous prenez le médicament.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

- NE PRENEZ PAS les capsules ou suppositoires pms-PIROXICAM en cas de:**
- Pontage aortocoronarien récent ou prévu
 - Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée
 - Hémorragie cérébrale ou autre trouble hémorragique
 - Grossesse de plus de 28 semaines
 - Allaitement en cours ou prévu
 - Allergie à l'AAS (acide acétylsalicylique) ou à tout autre AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
 - Ulcère en activité
 - Hémorragie active de l'estomac ou de l'intestin
 - Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
 - Maladie du foie (active ou grave)
 - Maladie du rein (grave ou en voie d'aggravation)
 - Taux de potassium sanguin élevé
 - Allergie au piroxicam ou à tout autre ingrédient dans la

formulation (voir les ingrédients non médicinaux ici-bas).

NE PRENEZ PAS les suppositoires pms-PIROXICAM si vous avez une des conditions suivantes :

- **Inflammation du rectum ou de l'anus ou un historique récent de saignement du rectum ou de l'anus**

Les patients ayant pris un médicament de la même classe que pms-PIROXICAM après un pontage aortocoronarien (sorte de chirurgie cardiaque) voient 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.

Les capsules ou suppositoires pms-PIROXICAM ne doivent PAS être utilisés chez les patients de moins de 16 ans puisque l'efficacité et l'innocuité de ce produit n'ont PAS été établies en pédiatrie.

L'ingrédient médicinal est:

Piroxicam.

Les ingrédients non-médicinaux importants sont:

En ordre alphabétique :

Capsules: AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, amidon de maïs, D&C rouge n° 28, dioxyde de titane, gélatine, lactose, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Suppositoires: cire microcristalline, gallate de propyle et supposicire.

Les formes posologiques sont :

Capsule : 10 mg et 20 mg.

Suppositoire : 10 mg et 20 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 de d'autres options thérapeutiques que pms-PIROXICAM :

- Crise cardiaque ou angine
- AVC ou AIT
- Perte de vision
- Grossesse de moins de 28 semaines
- Insuffisance cardiaque congestive
- Affections du système digestif telles que : ulcères, saignements de l'estomac, obstruction
- Problèmes rénaux (rétention sodée) augmentant la tension artérielle

Avant de prendre ce médicament, avisez votre professionnel de la santé en cas de:

- Hypertension
- Taux de cholestérol élevé
- Diabète ou régime faible en sucres
- Athérosclérose
- Mauvaise circulation dans les membres
- Tabagisme actif ou passé

IMPORTANT: PLEASE READ

- Maladies rénales ou problèmes urinaires
 - Antécédents d'ulcère de l'estomac/de l'intestin ou d'hémorragie digestive
 - Antécédents d'hémorragie cérébrale
 - Troubles hémorragiques
 - Antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'œdème chronique des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire
 - Antécédents familiaux d'allergie aux AINS, tels que l'acide acétylsalicylique (AAS), célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénoprophène, flurbiprofène, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, acide méfénamique, meloxicam, nabumétone, naproxen, oxaprozine, rofécoxib, sulindac, ténoxycam, acide tiaprofénique, tolmétine, ou valdécoxib (cette liste n'est PAS une liste exhaustive)
 - Tout autre problème médical.
- ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)
 - ex. : candesartan, irbésartan, losartan, valsartan
 - Bêtabloquants
 - p. ex. : propranolol
- Anticoagulants
 - warfarine, AAS, clopidogrel
 - Cimétidine
 - Cholestyramine
 - Corticoïdes (dont les glucocorticoïdes)
 - p. ex. : prednisone
 - Cyclosporine
 - Diurétiques
 - p. ex. furosémide, hydrochlorothiazide
 - Lithium
 - Méthotrexate
 - Contraceptifs oraux
 - Hypoglycémisants oraux (contre le diabète)
 - Tacrolimus

De plus, avant de prendre ce médicament, avisez votre professionnel de la santé si vous planifiez devenir enceinte.

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 envisagez une chirurgie cardiaque;
- ne consommez PAS d'alcool pendant que vous prenez ce médicament, car cela augmenterait le risque de troubles gastriques;
- votre fertilité pourrait être diminuée. L'utilisation des capsules ou des suppositoires pms-PIROXICAM n'est pas recommandée si vous désirez devenir enceinte. Chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir, il faudrait envisager de cesser pms-PIROXICAM.
- Avisez votre médecin si vous ne ressentez aucun soulagement ou si des problèmes
- Vos visites médicales régulières sont essentielles.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Parlez à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments prescrits ou non, entre autres (cette liste n'est PAS une liste exhaustive) :

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autre AINS
 - p. ex. : AAS, célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométhacine, kétorolac, meloxicam, naproxen
- Antidépresseurs
 - Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
 - ex. : citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline
- Antihypertenseurs
 - IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)
 - ex. : énalapril, lisinopril, périndopril, ramipril

Votre professionnel de la santé peut vous prescrire une faible dose d'AAS (acide acétylsalicylique) pour «éclaircir le sang » afin de réduire votre risque de crise cardiaque et d'AVC pendant que vous prenez les capsules ou suppositoires pms-PIROXICAM. Prenez uniquement la quantité d'AAS prescrite par votre professionnel de la santé. Votre risque d'avoir des douleurs ou des problèmes d'estomac est plus grand si vous prenez pms-PIROXICAM en même temps que de l'AAS, au lieu de prendre uniquement pms-PIROXICAM.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle:

Condition médicale	Dosage initial	Dose maximale (par jour)
Polyarthrite rhumatoïde	20 mg une fois par jour ou 10 mg deux fois par jour. En fonction de la réponse thérapeutique, la dose peut être réduite à 10 mg une fois par jour.	20 mg
Spondylite ankylosante	20 mg une fois par jour ou 10 mg deux fois par jour. En fonction de la réponse thérapeutique, la dose peut être réduite à 10 mg une fois par jour.	20 mg
Arthrose	20 mg une fois par jour ou 10 mg deux fois par jour. En fonction de la réponse thérapeutique, la dose peut être réduite à 10 mg une fois par jour.	20 mg

Prenez pms-PIROXICAM uniquement tel que prescrit par votre professionnel de la santé. **N'en prenez PAS plus, ni plus souvent, ni plus longtemps qu'il ne vous l'a recommandé. Dans la mesure du possible, prenez la plus petite dose efficace, le moins longtemps possible.** Prendre trop de pms-PIROXICAM augmenterait vos risques de présenter des effets indésirables parfois dangereux, particulièrement si vous êtes âgé, êtes atteint d'autres

maladies ou prenez d'autres médicaments.

Voyez régulièrement votre professionnel de la santé pour évaluer si ce médicament est efficace pour vous et vérifier s'il vous cause des effets indésirables.

Ce médicament a été prescrit par votre médecin pour votre usage personnel. N'en donnez PAS à d'autres personnes. Ce médicament pourrait nuire à une autre personne même si ses problèmes ressemblent aux vôtres.

Les capsules et suppositoires pms-PIROXICAM ne sont PAS recommandés chez les moins de 16 ans, puisque son efficacité et son innocuité n'ont PAS été démontrées en pédiatrie.

Utilisation des capsules :

Les capsules pms-PIROXICAM (10 et 20 mg) doivent être prise immédiatement après un repas, ou bien avec de la nourriture ou du lait.

Utilisation des suppositoires :

Les suppositoires pms-PIROXICAM (10 et 20 mg) sont enveloppés dans un film de plastique. Veuillez vous assurer de retirer entièrement le film de plastique avant d'insérer le suppositoire à l'intérieur du rectum.

Ne pas prendre de suppositoires par la bouche.

Dose manquée:

Si vous prenez les capsules ou suppositoires pms-PIROXICAM une fois par jour et si vous manquez une dose: la dose manquée peut être prise dans les 8 heures suivant l'oubli, sinon attendre la dose suivante. Si vous prenez les capsules ou suppositoires pms-PIROXICAM deux fois par jour et si vous manquez une dose: la dose manquée peut être prise dans les deux heures suivant l'oubli, sinon attendre la dose suivante. Revenir ensuite à l'horaire habituel.

Surdose:

Si vous prenez plus que la dose prescrite, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les capsules ou suppositoires pms-PIROXICAM peuvent causer des effets indésirables, particulièrement en cas de fortes doses ou d'usage prolongé. En cas d'effet indésirable, vous pourriez nécessiter des soins médicaux. Rapportez tout symptôme ou effet indésirable à votre professionnel de la santé.

Les capsules ou suppositoires pms-PIROXICAM peuvent causer somnolence ou 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 pms-PIROXICAM, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des appareils dangereux.

Les capsules ou suppositoires pms-PIROXICAM peuvent augmenter la sensibilité au 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. Si vous présentez une réaction au soleil, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Contactez IMMÉDIATEMENT votre professionnel de la santé en cas de : frissons, fièvre, douleurs musculaires ou autre symptôme d'allure grippal, surtout en présence d'une éruption cutanée. Il pourrait s'agir des premiers signes d'une RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE à ce médicament.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE		
Symptôme	CESSEZ de prendre pms-PIROXICAM et consultez IMMÉDIATEMENT	Cessez de prendre pms-PIROXICAM et contactez votre médecin ou votre pharmacien
Selles noires ou sang dans les selles	√	
Souffle court, respiration sifflante, difficulté à respirer ou serrement dans la poitrine	√	
Éruption cutanée, urticaire, gonflement de la peau ou démangeaison	√	
Vision brouillée ou toute perturbation visuelle	√	
Changement de quantité ou de couleur de l'urine (rouge ou brune)	√	
Douleur ou difficulté à uriner		√
Gonflement des pieds, des jambes, gain de poids		√
Vomissements ou indigestion persistante, nausée, mal d'estomac ou diarrhées		√
Couleur jaune de la peau ou des yeux (signe de maladie du foie) avec ou sans démangeaisons		√
Malaise, fatigue, perte d'appétit		√
Mal de tête, raideur du cou		√
Confusion, dépression		√
Étourdissement, tête légère		√
Troubles auditifs		√

La présente liste d'effets indésirables n'est PAS une liste complète. Si vous développez tout autre symptôme durant la prise des capsules ou des suppositoires pms-PIROXICAM, contactez votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Capsules: Protégez de la moisissure et conserver à température ambiante (15 °C - 30°C).

Suppositoires: Conserver à 15 °C - 25°C).

Ne PAS conserver des médicaments périmés ou non utilisés. Tout médicament périmé ou non utilisé devrait être retourné au pharmacien.

Garder hors de la portée des enfants.

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez rapporter tout effet indésirable soupçonné d'être associé à un produit de santé en le signalant au Programme Canada Vigilance, de l'une des 3 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
 - Par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice d'adresse : 0701D
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes de port payé, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et le mode d'emploi sur la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffetMC Canada, à l'adresse : www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

NOTE : Pour des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, contactez votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

La présente notice a été préparée par Pharmascience inc.
Dernière révision: 17 février 2010