

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup>**Mylan-Meloxicam**

Meloxicam

Comprimés dosés à 7,5 et à 15,0 mg

Norme reconnue

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke (Ontario)  
Canada  
M8Z 2S6

Date de révision :  
Le 06 janvier 2015

N° de contrôle : 180981

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	29
SURDOSAGE.....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	36
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>37</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	37
ÉTUDES CLINIQUES .....	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	41
TOXICOLOGIE .....	41
RÉFÉRENCES .....	43
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR.....</b>	<b>46</b>

# Pr Mylan-Meloxicam

Meloxicam

Comprimés dosés à 7,5 et à 15,0 mg

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	Comprimés dosés à 7,5 mg et à 15 mg	silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, citrate de sodium.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-MELOXICAM (meloxicam) est indiqué pour le traitement symptomatique :

- de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes; et
- de la douleur arthrosique (arthrose, maladie articulaire dégénérative) chez les adultes.

Dans ce document, le terme AINS inclut les AINS non sélectifs et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, sauf en cas d'indication contraire.

**Chez les patients qui courent un risque plus élevé de manifestations indésirables cardiovasculaires et/ou gastro-intestinales, d'autres stratégies de prise en charge n'incluant PAS l'utilisation d'AINS devraient être considérées en premier (Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

**MYLAN-MELOXICAM devrait être administré à la dose efficace la plus faible possible, et ce, pour la durée de traitement la plus courte possible afin de minimiser le risque potentiel de manifestations indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinales (Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

À titre d'AINS, MYLAN-MELOXICAM ne permet PAS de traiter la maladie clinique ni de prévenir son évolution.

MYLAN-MELOXICAM, en tant qu'AINS, ne permet que de soulager les symptômes et de réduire l'inflammation tant et aussi longtemps que le patient continue de prendre le médicament.

#### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

Les données provenant d'études cliniques et de la pharmacovigilance semblent suggérer que l'administration chez les personnes âgées est associée à des différences en termes d'innocuité

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Populations particulières — Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION — Posologie recommandée et modification posologique — Personnes âgées (> 65 ans).

### **Enfants (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. MYLAN-MELOXICAM est CONTREINDIQUÉ dans cette population de patients.

## **CONTRE-INDICATIONS**

MYLAN-MELOXICAM est contre-indiqué :

- dans le contexte péri-opératoire du pontage coronarien. Bien que meloxicam n'ait PAS fait l'objet d'études auprès de cette population de patients, l'évaluation d'un AINS inhibant de façon sélective la COX-2 dans ce contexte a révélé une incidence accrue de manifestations cardiovasculaires/thromboemboliques, d'infections chirurgicales profondes et de complications de plaie sternale.
- en cas de grossesse. Les risques possibles au cours du troisième trimestre comprennent la fermeture prématurée du canal artériel et une parturition prolongée (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Populations particulières — Femmes enceintes).
- chez les femmes qui allaitent en raison du risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson allaité. Il a été démontré que les AINS se retrouvent dans le lait maternel.
- chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque grave non maîtrisée
- chez les personnes présentant une hypersensibilité connue ou soupçonnée au meloxicam
- ou à l'un ou l'autre des composants/excipients du produit.
- chez les personnes présentant des antécédents de crise aiguë d'asthme ou de symptômes d'asthme, d'urticaire, de polypes nasaux, d'anaphylaxie, de rhinite, d'oedème de Quincke ou d'autres manifestations allergiques provoquées par la prise d'AAS ou d'autres AINS en raison de la possibilité d'une sensibilité croisée. Des réactions anaphylactoïdes mortelles peuvent survenir chez ces patients. Les patients présentant le problème médical susmentionné courent le risque de présenter une réaction grave, et ce, même s'ils ont déjà pris des AINS sans présenter de réactions indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité – Réactions anaphylactoïdes, Intolérance à l'AAS).
- chez les personnes souffrant d'ulcération/perforation gastro-intestinale / gastrique /duodénale / gastro-duodénale en évolution ou récente, d'hémorragie gastro-intestinale en évolution.
- chez les personnes souffrant d'hémorragie vasculaire cérébrale ou d'autres troubles hémorragiques.
- chez les personnes souffrant de maladies intestinales inflammatoires (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).
- chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique grave ou de maladie hépatique en évolution.
- chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou d'une aggravation de la maladie rénale (la fonction rénale des patients souffrant d'insuffisance rénale moins grave pourrait se détériorer à l'administration d'AAS; ces patients devraient donc être surveillés de près) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil rénal).
- chez les personnes souffrant d'hyperkaliémie connue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil rénal – Équilibre hydro-électrolytique).

- chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- dans le cas de maladies héréditaires rares pouvant être incompatibles avec l'ingestion d'un des excipients du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans le cas de maladies héréditaires rares pouvant être incompatibles avec l'un des excipients du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), l'utilisation du produit est contre-indiquée.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Risque de manifestations indésirables cardiovasculaires : Cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV) (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Effets cardiovasculaires)**

**MYLAN-MELOXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue de manifestations indésirables cardiovasculaires (telles que infarctus du myocarde, ACV ou événements thrombotiques) possiblement mortelles. Le risque de telles manifestations peut augmenter en fonction de la durée du traitement. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent courir un risque plus élevé.**

**La prudence est de mise lorsque MYLAN-MELOXICAM est prescrit à tout patient souffrant de cardiopathie ischémique (incluant, mais ne se limitant PAS à un infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angor), de maladie cérébrovasculaire (incluant, mais ne se limitant PAS à un ACV, des ischémies cérébrales transitoires et/ou une amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).**

**L'utilisation d'AINS, tels que le meloxicam, peut favoriser, en fonction de la dose administrée, la rétention de sel par l'entremise d'un mécanisme à médiation rénale, ce qui peut entraîner une élévation de la tension artérielle et/ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Appareil rénal — Équilibre hydro-électrolytique).**

**Les études cliniques à répartition aléatoire menées avec du MELOXICAM n'avaient pas comme objectif de détecter les différences en termes d'événements cardiovasculaires dans le cadre de soins chroniques. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque du MELOXICAM est prescrit.**

**Risque de manifestations indésirables gastro-intestinales (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Appareil gastro-intestinal)**

**L'utilisation d'AINS, tels que le meloxicam, est associée à une incidence accrue de manifestations indésirables gastro-intestinales (telles que ulcération, perforation, obstruction gastroduodénales/duodénales et hémorragie gastro-intestinale).**

## Généralités :

Pour obtenir les interactions médicamenteuses pertinentes nécessitant une attention particulière, voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Les patients frêles ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires et, par conséquent, des précautions particulières devraient être prises auprès de cette population. **Afin de minimiser le risque possible d'effet indésirable, il faudrait utiliser la dose efficace la plus faible possible pour la durée la plus courte possible.** Comme avec tout autre AINS, la prudence est de mise auprès de personnes âgées plus susceptibles de présenter une dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, on devrait considérer des traitements autres que les AINS.

L'administration de MYLAN-MELOXICAM et d'autres AINS, à l'exception d'une faible dose d'AAS pour la prophylaxie cardiovasculaire, n'est PAS recommandée en raison de l'absence de données démontrant des bienfaits synergiques et le potentiel de manifestations indésirables additives (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Interactions médicament-médicament — Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS).

Les comprimés de MYLAN-MELOXICAM dosés à 7,5 mg renferment 86 mg de lactose par dose quotidienne maximale recommandée. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares, tels qu'une intolérance au galactose, une carence en Lapp lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Les comprimés de MYLAN-MELOXICAM dosés à 15 mg renferment 86 mg de lactose par dose quotidienne maximale recommandée. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares, tels qu'une intolérance au galactose, une carence en Lapp lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

## Carcinogénèse et mutagenèse :

Voir la section TOXICOLOGIE.

## Effets cardiovasculaires

**MYLAN-MELOXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue de manifestations indésirables cardiovasculaires (telles que infarctus du myocarde, ACV ou événements thrombotiques) possiblement mortelles. Le risque de telles manifestations peut augmenter en fonction de la durée du traitement. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent courir un risque plus élevé.**

**La prudence est de mise lorsque MYLAN-MELOXICAM est prescrit à des patients présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou rénales, telles que (liste INCOMPLÈTE) :**

- **Hypertension**
- **Dyslipidémie/Hyperlipidémie**
- **Diabète sucré**
- **Insuffisance cardiaque congestive (NYHA I)**
- **Coronaropathie (Athérosclérose)**
- **Maladie artérielle périphérique**
- **Tabagisme**
- **Clairance de la créatinine (< 60 mL/min ou 1 mL/s)**

L'utilisation d'AINS, tels que meloxicam, peut entraîner l'apparition d'hypertension ou son aggravation, ce qui peut faire augmenter le risque d'événements cardiovasculaires décrits ci-haut. Par conséquent, la tension artérielle devrait être évaluée régulièrement. Si une hypertension devait se manifester ou s'aggraver, il faudrait considérer l'interruption du traitement à MYLAN-MELOXICAM.

L'utilisation d'AINS, tels que le meloxicam, peut entraîner la rétention d'eau et un œdème, et peut exacerber l'insuffisance cardiaque congestive par l'entremise d'un mécanisme à médiation rénale (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Appareil rénal — Équilibre hydro-électrolytique).

Chez les patients à risque élevé de manifestations indésirables cardiovasculaires, d'autres stratégies de prise en charge n'incluant PAS l'utilisation d'AINS devraient être considérées en premier **Afin de minimiser le risque possible d'effet indésirable cardiovasculaire, il faudrait utiliser la dose efficace la plus faible possible pour la durée la plus courte possible.**

#### **Fonction endocrinienne et métabolisme :**

**Corticostéroïdes :** MYLAN-MELOXICAM (meloxicam) n'est PAS un substitut des corticostéroïdes. Ce médicament ne traite PAS l'insuffisance corticostéroïdienne. L'interruption soudaine de l'administration de corticostéroïdes peut entraîner une exacerbation de la maladie sensible aux corticostéroïdes. Si la décision est prise d'interrompre l'administration de corticostéroïdes chez les patients recevant un traitement prolongé par corticostéroïdes, l'interruption du traitement devrait se faire progressivement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Interactions médicament-médicament — Glucocorticostéroïdes).

#### **Appareil gastro-intestinal :**

Une toxicité gastro-intestinale grave (parfois mortelle), telle qu'une ulcération gastroduodénale/duodénale, une inflammation, une perforation, une obstruction et une hémorragie gastro-intestinale, peut survenir en tout temps, avec ou sans symptôme, chez les patients traités par des AINS, tels que meloxicam. Des problèmes bénins de l'appareil gastro-intestinal supérieur, tels qu'une dyspepsie, surviennent couramment, et ce, en tout temps. Les médecins devraient vérifier l'apparition d'ulcères et d'hémorragie chez les patients recevant MYLAN-MELOXICAM, même si ceux-ci n'ont jamais présenté de symptômes gastro-intestinaux. La majorité des rapports spontanés d'événements gastro-intestinaux mortels sont

survenus chez des patients âgés ou invalidés et, par conséquent, des précautions spéciales devraient être prises lorsqu'on traite cette population. Afin de minimiser le risque possible d'effet indésirable gastro-intestinal, il faudrait utiliser la dose efficace la plus faible possible pour la durée la plus courte possible. Chez les patients à risque élevé, on devrait considérer des traitements autres que les AINS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Populations particulières — Personnes âgées).

Les patients devraient être avisés des signes et/ou symptômes d'une toxicité gastro-intestinale grave et de cesser de prendre MYLAN-MELOXICAM et d'obtenir des soins d'urgence le cas échéant. L'utilité de tests périodiques de laboratoire n'a PAS été démontrée, ni évaluée de façon appropriée. La majorité des patients présentant une manifestation indésirable grave de l'appareil gastro-intestinal supérieur durant le traitement par AINS sont asymptomatiques. Il a été démontré que les ulcères, l'hémorragie marquée ou la perforation au niveau de l'appareil gastro-intestinal supérieur, causés par des AINS, semblent survenir chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois, et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Ces tendances se poursuivent toujours, augmentant ainsi le risque de présenter un événement gastro-intestinal grave à un moment donné durant le traitement. Même un traitement de courte durée n'est pas dénué de risques.

La prudence est de mise lorsque MYLAN-MELOXICAM est prescrit à des patients présentant des antécédents d'ulcère gastroduodéal/duodéal ou d'hémorragie gastro-intestinale étant donné que ces patients courent un risque 10 fois plus élevé d'hémorragie gastro-intestinale à la prise d'un AINS que les patients ne présentant pas ces facteurs de risque. Les autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinales comprennent : une infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, l'utilisation prolongée d'AINS, l'abus d'alcool, le tabagisme, un état de santé général médiocre ou un traitement concomitant par l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- Anticoagulants (p. ex., warfarine);
- Agents antiplaquettaires (p. ex., AAS, clopidogrel);
- Corticostéroïdes par voie orale (p. ex., prednisone);
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex., citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline).

L'utilisation de MYLAN-MELOXICAM devrait être interrompue en présence d'ulcère gastro-intestinal ou de saignement gastro-intestinal (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les études prospectives de longue durée nécessaires en vue de comparer l'incidence d'effets indésirables graves et cliniquement significatifs de l'appareil gastro-intestinal supérieur chez les patients recevant du meloxicam par rapport à ceux recevant d'autres AINS n'ont pas encore été effectuées.

Il n'existe aucune preuve définitive attestant que l'administration concomitante d'antagonistes du récepteur H<sub>2</sub> de l'histamine et/ou d'antiacides permet de prévenir l'occurrence de manifestations indésirables gastro-intestinales ou de poursuivre le traitement lorsque et si ces réactions indésirables se manifestent.



### **Appareil génito-urinaire :**

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, fréquence mictionnelle), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent survenir à n'importe quel moment après le début du traitement par AINS.

En cas d'apparition de symptômes urinaires, et ce, en l'absence d'une autre explication possible, l'administration de MYLAN-MELOXICAM devrait être interrompue afin de déterminer si les symptômes vont disparaître. Cette mesure devrait être prise avant d'avoir recours à des tests ou des traitements urologiques.

### **Hématologie :**

Les AINS qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines entravent à divers degrés la fonction plaquettaire; les patients pouvant être affectés négativement par une telle action, tels que ceux recevant des anticoagulants ou souffrant d'hémophilie ou de troubles plaquettaires, devraient être surveillés de près lorsque MYLAN-MELOXICAM est administré.

***Anticoagulants*** : On devrait faire preuve de précaution chez les patients recevant un traitement par des anticoagulants. De nombreuses études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. Un traitement concomitant par du meloxicam et de la warfarine nécessite une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Même lorsque le RIN est bien surveillé, un risque accru d'hémorragie est possible (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Interactions médicament-médicament — Anticoagulants).

***Effets antiplaquettaires*** : Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et peuvent prolonger le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement moins prononcé, ou de plus courte durée, et réversible.

L'efficacité du meloxicam et des autres AINS comme agents antiplaquettaires n'a pas été éprouvée et, par conséquent, ces médicaments ne devraient PAS être utilisés comme substituts de l'AAS ou d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie de maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex., AAS) ne devraient PAS être interrompus. Il existe des données démontrant que l'utilisation d'AINS et d'AAS peut nettement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Interactions médicament-médicament — Acide acétylsalicylique ou autres AINS).

L'administration concomitante de MYLAN-MELOXICAM et d'une faible dose d'AAS augmente le risque d'ulcération gastro-intestinale et des complications s'y rattachant.

Pour de plus amples renseignements sur l'interaction entre une faible dose d'AAS et de meloxicam et toute autre interaction, consulter la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS.

**Dyscrasies :** Les dyscrasies (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'emploi d'AINS sont rares, mais peuvent avoir des conséquences néfastes si elles surviennent.

L'anémie peut parfois être observée chez des patients recevant des AINS, dont du meloxicam. Cette manifestation peut être causée par une rétention liquidienne, une perte de sang au niveau gastro-intestinal, ou un effet incomplètement décrit sur l'érythropoïèse. Les patients recevant un traitement prolongé par AINS, y compris MYLAN-MELOXICAM, devraient faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématocrite s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie ou de perte de sang.

L'incidence d'anémie attribuable au traitement est supérieure à 1 %. L'incidence d'anomalies au niveau de la numération globulaire, y compris la formule leucocytaire, la leucopénie et la thrombocytopénie, se situe entre 0,1 et 1 %.

L'administration concomitante d'un médicament potentiellement myélotoxique, plus particulièrement le méthotrexate, semble être un facteur prédisposant à l'apparition de cytopénie.

#### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique :**

Comme pour les autres AINS, des élévations limites des tests des enzymes hépatiques (SGOT, SGPT, phosphatase alcaline) peuvent survenir chez près de 15 % des patients. Ces anomalies peuvent évoluer, rester essentiellement les mêmes, ou disparaître avec la poursuite du traitement. Des élévations notables du SGPT ou du SGOT (environ trois fois la limite supérieure de la normale ou plus) ont été observées chez environ 1 % des patients durant les études cliniques menées avec des AINS.

Un patient présentant des signes et/ou symptômes indiquant une dysfonction hépatique, ou ayant obtenu des tests de la fonction hépatique anormaux, devrait faire l'objet d'une évaluation visant à détecter l'apparition d'une réaction hépatique plus grave durant l'administration de MYLAN-MELOXICAM. Des cas de réactions hépatiques graves, dont l'ictère et l'hépatite mortelle, la nécrose hépatique ou l'insuffisance hépatique, dont certaines ont été mortelles, ont été observés avec d'autres AINS.

Bien que rares, si les résultats anormaux aux tests hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et des symptômes cliniques correspondant à une maladie hépatique (p. ex., ictère) se manifestent ou si des manifestations systémiques (p. ex., éosinophilie, éruption cutanée, etc.) surviennent, l'administration de MYLAN-MELOXICAM devrait être interrompue.

S'il est nécessaire de prescrire MYLAN-MELOXICAM en présence d'une fonction hépatique réduite, l'administration du médicament doit se faire sous observation stricte.

## **Réactions d'hypersensibilité :**

**Réactions anaphylactoïdes :** Comme avec les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes sont survenues chez des patients n'ayant jamais été exposés au meloxicam. Dans les rapports de pharmacovigilance, de rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été rapportés par des patients recevant un traitement par le meloxicam. Le meloxicam ne devrait PAS être administré aux patients présentant la triade de l'AAS. Ce complexe de symptômes survient typiquement chez les patients asthmatiques souffrant de rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou qui souffrent d'un bronchospasme grave et possiblement mortel après la prise d'AAS ou d'autres AINS (voir CONTRE-INDICATIONS). Il faut immédiatement avoir recours à des soins d'urgence en cas de réaction anaphylactoïde.

**Intolérance à l'AAS :** Le meloxicam ne devrait PAS être administré aux patients présentant un syndrome d'intolérance à l'AAS complet ou partiel (rhino-sinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont provoquées par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ce type de patients. De plus, les personnes aux prises avec les problèmes médicaux susmentionnés courent un risque de réaction grave mortelle, et ce, même si elles ont déjà pris des AINS sans éprouver de réactions indésirables (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Sensibilité croisée :** Les patients sensibles à un des AINS pourraient également être sensibles à n'importe quel autre AINS.

**Réactions cutanées graves :** Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Peau.

### **Systeme immunitaire :**

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Infection — Méningite aiguë aseptique bénigne.

### **Infection :**

Comme c'est le cas avec les autres AINS, le meloxicam peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

**Méningite aseptique :** Dans de rares cas observés avec certains AINS, des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre et obnubilation) ont été observés. Les patients souffrant de troubles auto-immuns (lupus érythémateux aigu disséminé, maladies diverses du tissu conjonctif, etc.) semblent être prédisposés. Par conséquent, le médecin doit vérifier l'apparition de cette complication avec ces patients.

### **Neurologie :**

Certains patients peuvent ressentir une somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, un acouphène, une perte d'audition et de l'insomnie ou une dépression avec la prise d'AINS, tels que le meloxicam. Si les patients ressentent ces effets secondaires, ils devraient faire preuve de prudence s'ils s'adonnent à des activités nécessitant de la vigilance.

### **Ophtalmologie :**

Une vision trouble et/ou réduite a été observée avec l'administration d'AINS. Si ces symptômes surviennent, l'administration de MYLAN-MELOXICAM devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être effectué. Les patients recevant MYLAN-MELOXICAM pendant une période prolongée devraient subir un examen ophtalmologique à intervalles réguliers.

### **Considérations peropératoires :**

Voir CONTRE-INDICATIONS — Pontage aortocoronarien.

### **Psychiatrie:**

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Neurologie.

### **Appareil rénal :**

L'administration à long terme d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose médullaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a rapporté des cas de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie de faible degré, de glomérulonéphrite, de nécrose médullaire rénale et, à l'occasion, de syndrome néphrotique.

Une insuffisance rénale due à l'utilisation d'AINS est observée chez des patients ayant des antécédents d'affections rénales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou de la volémie. Dans ces cas, les prostaglandines rénales aident à maintenir l'irrigation rénale et le taux de filtration glomérulaire (TFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse des prostaglandines et entraver la fonction rénale. Les patients courant le risque le plus élevé de présenter cette réaction sont ceux présentant une insuffisance rénale préexistante (TFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les patients suivant une diète à teneur réduite en sel, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose, de dysfonction hépatique et ceux prenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine et les patients âgés. Une insuffisance rénale grave ou possiblement mortelle a été rapportée chez des patients dont la fonction rénale était normale ou entravée à la suite d'un traitement de courte durée par AINS. Même les patients à risque qui toléraient un AINS dans des conditions stables peuvent voir leur état s'aggraver au cours de périodes de stress additionnel (p. ex., déshydratation due à une gastro-entérite). L'interruption du traitement par AINS est généralement suivie d'un retour à l'état avant le traitement.

Le degré d'accumulation des métabolites chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas été examiné avec le meloxicam. Comme pour les autres AINS, dont les métabolites sont éliminés par le rein, les patients atteints d'une dysfonction rénale significative devraient faire l'objet d'une surveillance plus étroite.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on commence à administrer des AINS, tel que du meloxicam, aux patients présentant une déshydratation considérable. Ces patients devraient être réhydratés avant d'instaurer le traitement. Il faut également user de précaution chez les patients souffrant d'une maladie rénale préexistante. Aucune réduction de la dose n'est requise chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale bénigne ou modérée (c.-à-d. chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min ou 0,50 mL/s).

**Maladie rénale avancée :** Voir CONTRE-INDICATIONS.

**Équilibre hydro-électrolytique :** L'utilisation d'AINS, tels que meloxicam, peut favoriser, en fonction de la dose administrée, la rétention de sel, ce qui peut entraîner une rétention d'eau et un œdème, ainsi que d'autres conséquences telles qu'une tension artérielle élevée et une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Par conséquent, la prudence est de mise lorsque meloxicam est prescrit à des patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, une fonction cardiaque compromise, de l'hypertension, un âge plus avancé ou souffrant de maladies les prédisposant à la rétention d'eau. Une surveillance clinique est recommandée pour les patients à risque (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Effets cardiovasculaires).

L'utilisation d'AINS, tels que MYLAN-MELOXICAM, peut faire augmenter le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients souffrant de diabète sucré, d'insuffisance rénale, plus âgés ou recevant un traitement concomitant par adrénolytiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, cyclosporine ou certains diurétiques.

Les électrolytes devraient être périodiquement surveillés (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Utilisation avec le pemetrexed en présence d'insuffisance rénale légère à modérée :**

L'administration de MYLAN-MELOXICAM en association avec le pemetrexed chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine située entre 45 et 79 mL/min) devrait se faire avec prudence. Les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 mL ne devraient pas prendre MYLAN-MELOXICAM en association avec du pemetrexed (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Appareil respiratoire :**

L'asthme provoqué par l'AAS est une indication peu courante, mais très importante, de la sensibilité à l'AAS et aux AINS. Cette réaction survient plus fréquemment chez les patients asthmatiques présentant des polypes nasaux.

## **Fonction sexuelle/Reproduction :**

L'utilisation de meloxicam, et de tout autre médicament qui inhibe la cyclo-oxygénase/la synthèse de prostaglandines, peut entraver la fertilité et n'est donc pas recommandée chez les femmes qui désirent concevoir un enfant. Par conséquent, l'interruption du traitement par meloxicam devrait être considérée chez les femmes ayant de la difficulté à concevoir un enfant ou qui subissent des tests de fertilité.

## **Peau :**

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves, tel que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliatrice et érythème polymorphe, ont été associées à l'utilisation de certains AINS. L'incidence de ces réactions est faible; ces réactions ont généralement été observées après la commercialisation du médicament chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également associés à un risque possible de réactions cutanées graves. Par conséquent, la causalité n'a PAS été clairement établie. Ces réactions peuvent être mortelles, mais peuvent aussi être réversibles si l'administration de l'agent causal est interrompue et un traitement approprié instauré. Les patients semblent courir un plus grand risque d'avoir ces réactions tôt en début de traitement; la réaction survenant dans la majorité du temps au cours du premier mois de traitement. Le traitement à MYLAN-MELOXICAM devrait être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésions au niveau des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Les patients devraient être avisés d'interrompre l'utilisation de leur AINS si une éruption cutanée survient et de consulter leur médecin pour évaluation et recevoir des conseils, notamment les autres traitements qui devraient être interrompus.

## **Populations particulières :**

***Femmes enceintes : L'administration de MYLAN-MELOXICAM est CONTRE-INDIQUÉE pendant la grossesse. Les risques possibles au cours du troisième trimestre comprennent la fermeture prématurée du canal artériel et une parturition prolongée.***

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut entraver la grossesse et/ou le développement embryo-fœtal. Les données provenant d'études épidémiologiques laissent entrevoir qu'il existe un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque et de gastroschisis suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiaque est passé de moins de 1 % à environ 1,5 %. On estime que le risque augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation de la perte pré- et post-implantation et de la létalité embryo-fœtale. De plus, on a rapporté une incidence accrue de malformations diverses, y compris cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période organogénétique.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénale, pouvant mener à l'insuffisance rénale avec oligoamnios; la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à :
- une prolongation possible du temps de saignement, effet antiagrégant pouvant survenir, et ce, même à des doses très faibles;
- une inhibition des contractions utérines retardant ou prolongeant le travail.

L'emploi de meloxicam peut altérer la fertilité et n'est donc pas recommandé chez les femmes qui souhaitent concevoir. Le meloxicam pourrait retarder l'ovulation. On devrait donc envisager l'arrêt du traitement par le meloxicam chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir ou chez qui on évalue actuellement la fertilité.

Voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE.

***Femmes qui allaitent*** : L'administration de MYLAN-MELOXICAM est CONTRE-INDIQUÉE chez les femmes qui allaitent.

L'administration de meloxicam est contre-indiquée chez les femmes qui allaitent en raison du risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson allaité. Il a été démontré que les AINS se retrouvent dans le lait maternel.

***Enfants (< 18 ans)*** : Voir CONTRE-INDICATIONS.

L'innocuité et l'efficacité de meloxicam chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées.

***Personnes âgées (65 ans)*** : Les patients âgés de plus de 65 ans (ci-après appelés patients plus âgés ou personnes âgées) et frêles ou affaiblis sont plus susceptibles aux diverses réactions indésirables dues aux AINS; l'incidence de ces réactions indésirables augmente en fonction de la dose administrée et de la durée du traitement. De plus, ces patients sont plus susceptibles de présenter une ulcération et une hémorragie. La majorité des rapports de manifestations indésirables gastro-intestinales mortelles surviennent chez cette population. Les patients plus âgés courent également un risque de lésion œsophagienne, y compris d'ulcération et d'hémorragie. Chez ces patients, il faudrait considérer administrer une dose initiale moins élevée que la dose habituellement recommandée. Par la suite, la dose peut être ajustée au besoin et le patient devrait faire l'objet d'une surveillance étroite.

#### **Surveillance et tests de laboratoire :**

Les critères de surveillance et les tests de laboratoire suivants sont recommandés pour les patients recevant MYLAN-MELOXICAM. Cette liste n'est pas complète.

Tests de laboratoire :

- Potassium (fonction rénale, hyperkaliémie)
- RIN/effets des anticoagulants (prescription concomitante d'anticoagulants par voie orale)
- Transaminases sériques et autres tests de la fonction hépatique
- Paramètres d'évaluation de la fonction rénale, tels que créatinine sérique et urée sérique (dans le cas de prescription concomitante de méthotrexate, de diurétiques, de cyclosporine, d'inhibiteurs de l'ECA ou d'IRA et chez les patients sensibles en ce qui a trait aux effets rénaux du meloxicam comme par exemple altération de la fonction rénale ou déshydratation)
- Concentrations plasmatiques de lithium (dans le cas de prescription concomitante de lithium)
- Numération globulaire, y compris la formule leucocytaire (dans le cas de prescription concomitante de méthotrexate)

Surveillance :

- Patients présentant des symptômes gastro-intestinaux
- Patients recevant des anticoagulants par voie orale (voir ci-haut)
- Tension artérielle (dans le cas de prescription concomitante d'antihypertenseurs et chez les patients sensibles à la rétention d'eau)
- Examen ophtalmologique périodique (patients recevant un traitement prolongé)

Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets médicamenteux indésirables**

L'information nécessaire pour compiler les données suivantes est tirée d'études cliniques menées auprès de 14 325 patients ayant reçu des doses quotidiennes orales de 7,5 et 15 mg de meloxicam sous forme de comprimé ou de capsule. Dans le cadre de ces études cliniques, les indications suivantes ont été évaluées : arthrose et polyarthrite rhumatoïde (indications approuvées); spondylite ankylosante, sciatalgie et lombalgie (indications non approuvées).

Dans la base d'études cliniques globales de 14 325 patients, une exposition au traitement pendant un maximum de 6 semaines a été obtenue chez 14 313\* patients, et une exposition pendant un maximum de 3 mois chez 2 185 patients. Une exposition au meloxicam pendant un maximum de 6 mois a été obtenue chez 1 642 patients, pendant un maximum d'un an chez 1 031 patients et pendant plus d'un an chez 471 patients.

\* Pour 12 patients traités par le meloxicam, il n'est pas possible de catégoriser la durée de l'exposition en raison de données manquantes.

### **Effets indésirables fréquents :**

Les effets indésirables suivants, pouvant être attribuables au meloxicam, sont survenus à une fréquence  $\geq 1$  %.



Appareil gastro-intestinal : dyspepsie, nausée, douleur abdominale, diarrhée  
Peau et annexes : éruptions cutanées  
Système nerveux central : étourdissements, céphalée

#### Effets médicamenteux indésirables graves :

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

- Ulcération, perforation ou hémorragie gastro-intestinales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament — Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS));
- Asthme, bronchospasme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité — Réactions anaphylactoïdes et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire);
- Réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke, éruptions cutanées, prurit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité — Réactions anaphylactoïdes et Peau);
- Insuffisance rénale, hématurie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire et rénal, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament — Antihypertenseurs, Cyclosporine ou tacrolimus, Diurétiques et Méthotrexate);
- Troubles visuels y compris vision trouble (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie et Ophtalmologie);
- Vomissements ou dyspepsie persistante, nausées, douleur abdominale ou diarrhée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal et Infection — Méningite aseptique);
- Troubles de la miction;
- Œdème (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires et Appareil rénal — Équilibre hydro-électrolytique);
- Ictère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique);
- Malaise, fatigue;
- Méningite aseptique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infection — Méningite aseptique);
- Confusion, dépression, sensations vertigineuses (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie);
- Acouphène (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie).

#### **Effets indésirables du médicament rapportés dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent*

*utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les effets médicamenteux indésirables survenus à une fréquence  $\geq 1$  % dans le cadre d'une étude clinique à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par médicament actif et placebo de 12 semaines portant sur l'arthrose (Étude 107.181) sont présentés au Tableau 1. Le diclofénac a été utilisé comme agent de comparaison à raison de 100 mg/jour.

**TABLEAU 1 : EFFETS MÉDICAMENTEUX INDÉSIRABLES DANS LE CADRE D'UNE ÉTUDE CONTRÔLÉE PAR PLACEBO ET MÉDICAMENT ACTIF SUR L'ARTHROSE (107.181) RAPPORTÉS À UNE INCIDENCE  $\geq 1$  % AVEC TOUT TRAITEMENT - TERME PRÉFÉRÉ**

Classe d'organe du système MedDRA Terme préféré MedDRA	Traitement à la survenue de la manifestation											
	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 manifestation 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 gastro-intestinaux	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
Sécheresse de la bouche	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-œsophagien pathologique	0	0,0	0	0,0	1	0,6	3	1,9	2	1,3	6	0,8
Nausée	0	0,0	7	4,5	4	2,6	1	0,6	5	3,3	17	2,2
Troubles généraux et affections au site d'administration	4	2,5	3	1,9	4	2,6	5	3,2	4	2,6	20	2,6
Œdème gravitationnel	1	0,6	1	0,6	0	0,0	2	1,3	1	0,7	5	0,6
Œdème périphérique	0	0,0	0	0,0	1	0,6	2	1,3	0	0,0	3	0,4
Troubles du métabolisme et alimentaires	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
Troubles du tissu cutané et sous-cutané	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
Éruptions cutanées	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 médicamenteux indésirables survenus à une fréquence  $\geq 1$  % dans une étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo et médicament actif de 12 semaines sur la polyarthrite rhumatoïde (Étude 107.183) sont présentés au Tableau 2. Le diclofénac a été utilisé comme agent de comparaison à raison de 150 mg/jour (n = 182).

**TABLEAU 2 : EFFETS MÉDICAMENTEUX INDÉSIRABLES DANS LE CADRE D'UNE ÉTUDE CONTRÔLÉE PAR PLACEBO ET MÉDICAMENT ACTIF SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (107.183) RAPPORTÉS À UNE INCIDENCE ≥ 1 % AVEC TOUT TRAITEMENT - TERME PRÉFÉRÉ**

Classe d'organe du système MedDRA Terme préféré MedDRA	Traitement à la survenue de la manifestation											
	Placebo		Meloxicam 7,5 mg		Meloxicam 15 mg		Meloxicam 22,5 mg		Diclofénac 150 mg		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Données sommaires	178	100,0	176	100,0	185	100,0	177	100,0	182	100,0	898	100,0
Total traités												
Total avec manifestation indésirable	34	19,1	38	21,6	38	20,5	31	17,5	40	22,0	181	20,2
Troubles hématologiques et du système lymphatique	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
Trouble visuel	2	1,1	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	3	0,3
Troubles gastro-intestinaux	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 gastro-intestinale	0	0,0	2	1,1	1	0,5	0	0,0	1	0,5	4	0,4
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
Nausée	4	2,2	7	4,0	7	3,8	1	0,6	3	1,6	22	2,4
Vomissement	2	1,1	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	3	0,3
Troubles généraux et affections au 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
Cedème 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

Classe d'organe du système MedDRA Terme préféré MedDRA	Traitement à la survenue de la manifestation											
	Placebo		Meloxicam 7,5 mg		Meloxicam 15 mg		Meloxicam 22,5 mg		Diclofénac 150 mg		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
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

### **Effets indésirables moins courants rapportés dans les études cliniques (< 1 %)**

Les effets indésirables médicamenteux toutes causes rapportés ci-dessous sont survenus chez < 1 % des patients recevant meloxicam à 7,5 mg ou 15 mg lors d'études cliniques menées auprès d'environ 14 325 patients. Dans le cadre de ces études, les indications suivantes ont été étudiées : arthrose et polyarthrite rhumatoïde (indications approuvées); spondylite ankylosante, sciatalgie et lombalgie (indications non approuvées).

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

**Appareil cardio-vasculaire** : angine de poitrine, insuffisance cardiaque, hypertension (élévation de la tension artérielle), hypotension, infarctus du myocarde, vasculite, œdème, bouffées de chaleur; fréquence et rythme cardiaques : arythmie, palpitations, tachycardie.

**Systèmes nerveux central et périphérique** : convulsions, étourdissements, paresthésie, tremblements, vertiges, acouphène, somnolence.

**Appareil gastro-intestinal** : colite, sécheresse de la bouche, ulcère duodéal, éructations, œsophagite, ulcère gastrique, gastrite, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gastro-intestinale (hémorragie gastro-intestinale occulte ou macroscopique), hématomérose, ulcère duodéal hémorragique, ulcère gastrique hémorragique, perforation gastro-intestinale, méléna, pancréatite, ulcère duodéal perforé, ulcère gastrique perforé, stomatite ulcérate, vomissements, constipation, flatulence, ulcère gastroduodéal.

L'hémorragie, l'ulcération ou la perforation gastro-intestinale peut être mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Gastro-intestinal).

**Fréquence et rythme cardiaques :** arythmie, palpitations, tachycardie.

**Réactions hématologiques :** troubles de la numération globulaire, incluant la formule leucocytaire, leucopénie, purpura, thrombocytopenie et anémie.

**Foie et système biliaire :** hépatite, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique (p. ex., élévation des transaminases ou de la bilirubine).

**Métabolisme et alimentation :** déshydratation.

**Troubles psychiatriques :** rêves anormaux, anxiété, augmentation de l'appétit, confusion, dépression, nervosité, somnolence.

**Appareil respiratoire :** asthme, bronchospasme, dyspnée.

**Peau et annexes :** alopecie, œdème de Quincke, éruption bulleuse, dermatite bulleuse, réaction de photosensibilité (photosensibilisation), prurit, sudation accrue, stomatite, urticaire.

**Sens spéciaux :** vision anormale (dont vision trouble), conjonctivite, altération du goût, acouphène.

**Appareil urinaire :** albuminurie, paramètres de la fonction rénale anormaux (taux sérique élevé de créatinine ou d'urée), hématurie, insuffisance rénale aiguë.

### **Résultats hématologiques et biochimiques anormaux**

Quelques patients prenant part aux études cliniques sur l'arthrose (étude 107.181) et la polyarthrite rhumatoïde (étude 107.183) ont présenté des résultats hématologiques ou biochimiques anormaux d'importance clinique potentielle. On a rapporté quelques cas de numération réduite des érythrocytes chez les patients traités par du meloxicam (1,1 %) et placebo (0,7 %). Une élévation de la numération des érythrocytes a été observée chez les patients traités par placebo (0,7 %). Une élévation du taux sérique de potassium a été rapportée chez des patients traités par du meloxicam (7,5 mg - 0,7 %; 15 mg - 1,7 %) et placebo (1,3 %). Une élévation du taux d'azote uréique du sang et du taux sérique de créatinine a été observée chez des patients traités par du meloxicam (1,3 % et 2,0 %, respectivement).

### **Effets indésirables médicamenteux rapportés suivant la commercialisation**

Les rapports additionnels d'effets indésirables graves associés dans le temps au meloxicam dans le cadre de la pharmacovigilance à l'échelle mondiale sont fournis ci-dessous. Étant

donné que ces effets sont rapportés volontairement par une population dont la taille n'est pas déterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien causal définitif avec l'exposition au meloxicam.

**Systeme nerveux central :** confusion, désorientation, altération de l'humeur.

**Réactions dermatologiques :** réactions bulleuses, érythème polymorphe, réaction de photosensibilité (photosensibilisation), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

**Appareil gastro-intestinal :** hépatite, gastrite.

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

**Réaction hématologique :** agranulocytose.

**Réactions d'hypersensibilité :** oedème de Quincke et réactions immédiates d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques, dont le choc.

**Foie et système biliaire :** ictère, insuffisance hépatique.

**Troubles de l'appareil reproducteur et mammaire :** infertilité chez les femmes, ovulation retardée.

**Appareil respiratoire :** survenue de crises d'asthme chez des personnes ayant une allergie à l'AAS ou à d'autres AINS.

**Troubles de la vue :** conjonctivite, troubles visuels, y compris une vision trouble.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

#### **Interactions avec le cytochrome P450 :**

Le meloxicam est presque complètement éliminé par métabolisme hépatique, soit près des deux tiers par les enzymes du cytochrome (CYP) P450 (voie principale CYP 2C9 et voie mineure CYP 3A4) et un tiers par l'entremise d'autres voies, tel que oxydation de la peroxydase. Le potentiel d'interaction pharmacocinétique devrait être pris en considération lorsque le meloxicam est administré en association avec des médicaments reconnus pour inhiber le CYP 2C9 et/ou le CYP 3A4, ou être métabolisés par le CYP 2C9 et/ou le CYP 3A4.

**Interactions médicament-médicament :**

Les médicaments énumérés dans le tableau suivant sont tirés soit de rapports d'interactions médicamenteuses ou d'études, ou d'interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité prévue de l'interaction (c.-à-d. avec les médicaments contre-indiqués).

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Meloxicam	Ref	Effect	Clinical Comment
<b>Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS</b>	ÉC	<p>La prise concomitante d'aspirine (1000 mg tid) par des volontaires sains a eu tendance à augmenter l'ASC (10 %) et la C<sub>max</sub> (24 %) du meloxicam.</p> <p>L'administration concomitante d'une faible dose d'aspirine et de meloxicam peut entraîner une augmentation de l'incidence d'ulcères gastro-intestinaux ou d'autres complications, et ce, comparativement à meloxicam administré seul.</p> <p>Certains AINS (p. ex., l'ibuprofène) peuvent entraver les effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en faisant concurrence à l'AAS pour accéder au site actif de la cyclo-oxygénase 1.</p>	<p>L'importance clinique de l'administration concomitante avec l'aspirine (1000 mg tid) n'est pas connue.</p> <p>Meloxicam n'est pas un substitut de l'aspirine pour la prophylaxie cardiovasculaire.</p> <p>L'utilisation de meloxicam en association avec tout autre AINS, y compris ceux disponibles en vente libre (tels que l'AAS et l'ibuprofène), pour obtenir un effet analgésique et/ou antiinflammatoire n'est PAS RECOMMANDÉE en raison de l'absence de données démontrant les bienfaits synergiques et le potentiel d'effets indésirables additifs (p. ex., risque plus élevé d'ulcère et d'hémorragie gastrointestinales).</p> <p>Une exception à cette règle est l'utilisation d'une faible dose d'AAS en guise de protection cardiovasculaire lorsque l'administration d'un autre AINS est utilisée en raison de son effet analgésique/antiinflammatoire. Toutefois, il faut tenir compte du fait que le traitement d'association par AINS est associé à des réactions indésirables additionnelles.</p>
<b>Antiacides</b>	ÉC	Aucune interaction pharmacocinétique n'a été détectée avec l'administration concomitante d'antiacides.	Les comprimés meloxicam peuvent être administrés sans avoir à tenir compte de l'heure de la prise d'antiacides (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).
<b>Anticoagulants</b>	ÉC	L'effet du meloxicam sur l'effet anticoagulant de la warfarine a été étudié dans un groupe de sujets sains recevant des doses quotidiennes de warfarine ayant donné au RIN (Rapport international normalisé) une valeur	L'activité anticoagulante devrait être surveillée, surtout dans les quelques jours suivant le début ou le changement du traitement par meloxicam chez les patients recevant de la warfarine ou des agents



		entre 1,2 et 1,8. Chez ces sujets, le meloxicam n'a pas influencé la pharmacocinétique de la warfarine ni l'effet anticoagulant moyen de la warfarine déterminé par le temps de Quick. Toutefois, une augmentation du RIN de 1,5 à 2,1 a été observée chez un sujet.	semblables, puisque le risque d'hémorragie chez ces patients est plus élevé.  Il faut user de prudence lorsqu'on administre meloxicam avec de la warfarine, puisque des changements du RIN et une élévation du risque de complications hémorragiques peuvent survenir chez les patients prenant de la warfarine lorsqu'ils commencent à prendre un nouveau médicament (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Anticoagulants).
<b>Antidiabétiques (sulfonylurées, méglinides)</b>	C	On doit s'attendre à des interactions par l'entremise du CYP 2C9 avec l'administration concomitante de produits médicaux tels que les antidiabétiques oraux (sulfonylurées, natéglinide) qui peut causer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et du meloxicam.	Les patients utilisant du meloxicam en association avec des sulfonylurées ou du matéglinide devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter tout signe d'hypoglycémie.
<b>Antihypertenseurs</b>	C	Les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).  Les AINS et les IECA ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II exercent un effet synergique sur la réduction de la filtration glomérulaire. Chez les patients dont la fonction rénale est diminuée, une insuffisance rénale aiguë pourrait survenir.	L'association d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de diurétiques et d'AINS peut comporter un risque accru d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) devraient être surveillées de plus près dans ce cas étant donné qu'une élévation substantielle de la tension artérielle pourrait survenir à l'occasion.
<b>Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS)</b>	C	En raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire, il existe un risque plus élevé de saignement lorsque des agents antiplaquettaires, des anticoagulants oraux, de l'héparine administrée par voie systémique et des agents thrombolytiques sont administrés en association avec des AINS, tels que meloxicam.	Si un tel traitement concomitant ne peut être évité, il faut surveiller de près les effets sur la coagulation (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie).
<b>Cholestyramine</b>	ÉC	L'administration préthérapeutique de cholestyramine pendant quatre jours a significativement augmenté la clairance du meloxicam de 50 %, ce qui a entraîné une diminution de la demi-vie de 19,2 à 12,5 heures, et une diminution de 35 % de l'ASC. Cela semble indiquer l'existence d'une voie	L'importance clinique de cette interaction n'a pas été déterminée.

		de recirculation du meloxicam dans l'appareil gastrointestinal.	
<b>Cimetidine</b>	ÉC	L'administration concomitante de 200 mg de cimétidine qid n'a pas influencé la pharmacocinétique d'une dose unique de 30 mg de meloxicam.	
<b>Cyclosporine ou tacrolimus</b>	ÉC	La néphrotoxicité de la cyclosporine ou du tacrolimus peut être intensifiée par les AINS par l'entremise des effets induits par les prostaglandines rénales.	Dans le cadre d'un traitement concomitant avec l'un ou l'autre de ces médicaments, la fonction rénale devrait être surveillée.
<b>Digoxine</b>	ÉC	Une dose unique quotidienne de 15 mg de meloxicam pendant 7 jours n'a pas influencé la courbe de concentrations plasmatiques de la digoxine après l'administration de bacétyldigoxine pendant 7 jours à des doses cliniques. Des tests <i>in vitro</i> n'ont pas permis de détecter une interaction médicamenteuse en termes de liaison protéinique entre la digoxine et le meloxicam.	
<b>Diurétiques</b>	ÉC	Des études cliniques, ainsi que des observations postcommercialisation, ont démontré que les AINS peuvent réduire l'effet natriurétique du furosémide et des diurétiques thiazidiques chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Des études portant sur le furosémide et le meloxicam n'ont pas démontré une réduction de l'effet natriurétique. La pharmacodynamie et la pharmacocinétique de doses uniques et multiples de furosémide ne sont pas affectées par l'administration de doses multiples de meloxicam.	Les patients recevant un traitement concomitant par le furosémide et meloxicam devraient être surveillés de près afin de détecter tout signe de détérioration de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil rénal) et d'assurer l'efficacité diurétique.
<b>Glucocorticoïdes</b>	C	Certaines études ont montré que l'administration concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes par voie orale augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les ulcères et l'hémorragie par l'entremise d'un effet synergique, et ce, surtout chez les personnes âgées (> 65 ans).	Administrer avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil gastro-intestinal).

<b>Lithium</b>	ÉC	<p>Dans les études cliniques, les AINS ont entraîné une réduction de la clairance rénale du lithium et une élévation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques. Dans le cadre d'une étude menée auprès de sujets en bonne santé, la lithémie pré-dose moyenne et l'ASC ont augmenté de 21 % chez les sujets recevant des doses de lithium allant de 804 à 1072 mg bid et une dose quotidienne de 15 mg de meloxicam comparativement aux sujets qui recevaient du lithium seul. Ces effets ont été attribués à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par meloxicam.</p>	<p>L'utilisation concomitante de lithium et d'AINS n'est PAS RECOMMANDÉE. Si ce traitement d'association semble nécessaire, les lithémies devraient être surveillées attentivement à l'instauration, à l'ajustement et à l'interruption du traitement par le meloxicam.</p>
<b>Méthotrexate</b>	ÉC	<p>Une étude menée auprès de 13 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde a examiné les effets de doses multiples de meloxicam sur la pharmacocinétique du méthotrexate pris une fois par semaine. Le meloxicam n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de doses uniques de méthotrexate. <i>In vitro</i>, le méthotrexate n'a pas déplacé le meloxicam de ses sites de liaison sériques chez l'homme.</p> <p>L'administration concomitante d'un médicament possiblement myélotoxique, comme le méthotrexate, semble prédisposer à la cytopénie.</p> <p>Les AINS peuvent réduire la sécrétion tubulaire de méthotrexate et, par conséquent, accroître la concentration plasmatique de méthotrexate.</p>	<p>Lorsqu'un traitement concomitant par méthotrexate et AINS est nécessaire, la numération globulaire et la fonction rénale devraient être surveillées. La prudence est de mise lorsqu'un AINS et du méthotrexate sont administrés à un intervalle de moins de 3 jours puisque la concentration plasmatique de méthotrexate peut augmenter et entraîner une toxicité accrue. Bien que les paramètres pharmacocinétiques du méthotrexate (15 mg/semaine) n'aient pas été considérablement affectés par le traitement concomitant par le meloxicam, il faut tenir compte du fait que le traitement par les AINS pourrait intensifier la toxicité hématologique du méthotrexate.</p> <p>Chez les patients qui reçoivent des doses élevées de méthotrexate (plus de 15 mg/semaine), l'utilisation concomitante d'AINS n'est PAS RECOMMANDÉE.</p> <p>Le risque d'interaction entre les préparations d'AINS et le méthotrexate devrait également être considéré chez les patients recevant de faibles doses de méthotrexate, particulièrement ceux dont la fonction rénale est compromise.</p>
<b>Contraceptifs oraux</b>	C	<p>Il n'existe aucune donnée sur les interactions médicamenteuses entre meloxicam et les contraceptifs oraux.</p>	

		Une réduction de l'efficacité des dispositifs intrautérins a été rapportée avec des AINS, mais n'a pas été confirmée.	
<b>Corticostéroïdes oraux</b>			Administer avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil gastro-intestinal).
<b>Pemetrexed</b>	ÉC	<p>Des augmentations des taux d'incidence d'hématotoxicité (<math>\geq</math> grade 3) ont été observées dans une étude avec l'utilisation concomitante de meloxicam et du pemetrexed.</p> <p>Une étude a révélé que l'administration concomitante d'AINS et de pemetrexed peut réduire la clairance du pemetrexed et augmenter la concentration plasmatique maximale du pemetrexed.</p>	<p>Il faut faire preuve de prudence lorsque le pemetrexed est administré en association avec le meloxicam.</p> <p>Si le meloxicam est utilisé en association avec le pemetrexed chez des patients présentant une clairance de la créatinine entre 45 et 79 mL/min, l'administration du meloxicam devrait être interrompue pendant 5 jours avant, la journée même et pendant 2 jours après l'administration du pemetrexed.</p> <p>Si l'administration concomitante de meloxicam et de pemetrexed est nécessaire, les patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de toxicité, en particulier une myélosuppression et des réactions indésirables de nature rénale et gastro-intestinale. Les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min NE DEVRAIENT PAS prendre de meloxicam en association avec du pemetrexed.</p>
<b>Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)</b>	C	L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinales.	Administer avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil gastro-intestinal).

Légende : C = étude de cas; ÉC = étude clinique

### Autres interactions médicamenteuses :

Une étude cinétique de la population portant sur le meloxicam a indiqué l'interaction peu pertinente de la sulfasalazine, de composés d'or et des glucocorticoïdes sur la pharmacocinétique du meloxicam. Il n'existe aucune donnée sur l'interaction médicamenteuse du meloxicam administré avec les produits suivants : phénytoïne, acétaminophène, alcool, aminosides, butémide, colchicine, cyclosporine, indapamide, insuline, agents néphrotoxiques, AINS (autres que l'AAS), contraceptifs oraux, suppléments potassiques, probénécide, acide valproïque, zidovudine.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **Interactions médicament-produits à base de plantes médicinales**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **Interactions médicament-épreuve de laboratoire**

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

### **Interactions médicament-mode de vie**

#### **Effets sur la capacité à conduire ou à faire fonctionner de la machinerie**

Les effets sur la capacité à conduire ou à faire fonctionner de la machinerie n'ont fait l'objet d'aucune étude. Cependant, on doit aviser les patients de la possibilité d'effets indésirables comme des troubles de la vision, y compris vision brouillée, étourdissements, somnolence, vertiges et autres troubles du système nerveux central. Or, si le patient constate qu'il ressent un symptôme de ce type, il devrait s'abstenir d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses comme conduire ou faire fonctionner des machines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Chez les patients dont le risque de réactions indésirables est plus élevé (p. ex., chez les patients présentant des antécédents de maladie gastro-intestinale, des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les patients âgés ou les patients souffrant d'une insuffisance rénale), la dose initiale devrait être de 7,5 mg, une fois par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La dose quotidienne maximale recommandée des comprimés de MYLAN-MELOXICAM (meloxicam) est de 15 mg.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

L'administration de MYLAN-MELOXICAM est réservée aux adultes de plus de 18 ans. MYLAN-MELOXICAM devrait être administré à la dose efficace la plus faible possible, et ce, pour la durée de traitement la plus courte possible (Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Arthrose douloureuse :** 7,5 mg, une fois par jour. Au besoin, la dose peut être augmentée à 15 mg, une fois par jour.

**Polyarthrite rhumatoïde :** 15 mg, une fois par jour. En fonction de la réponse thérapeutique, la dose peut être réduite à 7,5 mg, une fois par jour.

MYLAN-MELOXICAM peut être pris à n'importe quel moment de la journée.

### ***Insuffisance hépatique***

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée.

L'administration de MYLAN-MELOXICAM est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou de maladie hépatique en évolution.

Voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Fonction hépatique/biliaire/pancréatique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Populations et conditions particulières — Insuffisance hépatique.

### ***Insuffisance rénale***

Aucune réduction de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (c.-à-d. patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min ou 0,50 mL/s).

MYLAN-MELOXICAM est contre-indiqué chez les patients non dialysés atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou de maladie rénale s'aggravant (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse, la dose quotidienne maximale ne devrait pas dépasser 7,5 mg/jour.

Voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil rénal et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et conditions particulières – Insuffisance rénale.

### ***Personnes âgées (> 65 ans)***

Chez les patients âgés, frêles ou affaiblis, l'administration d'une dose initiale moins élevée que la dose habituellement recommandée devrait être considérée. La dose peut être augmentée au besoin et faire l'objet d'une surveillance étroite.

Voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Généralités et Populations particulières — Personnes âgées et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Populations et conditions particulières — Personnes âgées.

### **Omission de dose**

Si une dose est omise, l'horaire habituel devrait être repris le lendemain. Une dose additionnelle ne doit pas être prise.

### **SURDOSAGE**

Les données sur le surdosage avec le meloxicam sont limitées. Quatre cas ont pris 6 à 11 fois la dose la plus élevée recommandée; tous se sont rétablis. La cholestyramine est reconnue pour accélérer la clairance du meloxicam.

Les symptômes associés à un surdosage aigu d'AINS se limitent habituellement à une léthargie, une somnolence, des nausées, des vomissements et une douleur épigastrique, et sont généralement réversibles avec une intervention médicale. Une hémorragie gastro-intestinale peut survenir. Un empoisonnement grave peut entraîner de l'hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dysfonction hépatique, une dépression respiratoire, un coma, des convulsions, un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque. Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées avec l'ingestion thérapeutique d'AINS, et peuvent être causées par un surdosage.

En cas de surdosage par AINS, les patients devraient recevoir des soins de soutien et un traitement symptomatique. Dans les cas de surdosage aigu, un lavage gastrique suivi de charbon activé est recommandé. Le lavage gastrique administré plus d'une heure après un surdosage n'est pas très avantageux pour le traitement du surdosage. L'administration du charbon activé est recommandée pour les patients se présentant 1 à 2 heures après le surdosage. En cas de surdosage plus grave ou chez les patients présentant des symptômes graves, on peut répéter l'administration du charbon activé. L'élimination accélérée du meloxicam par l'administration de doses orales de 4 g de cholestyramine trois fois par jour a été démontrée lors d'une étude clinique. L'administration de la cholestyramine peut être utile par suite d'un surdosage. La diurèse forcée, l'alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémoperfusion peuvent ne pas être utiles en raison de la liaison protéinique élevée.

**Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.**

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

Le meloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui exerce des activités anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques chez les animaux. Le meloxicam a démontré une activité anti-inflammatoire puissante dans tous les modèles standard d'inflammation. Les AINS semblent exercer leurs effets pharmacologiques principalement par l'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX). Ainsi, l'inhibition de cet enzyme entraîne l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines et d'autres autacoïdes, substances qui sont des médiateurs biologiques puissants participant à diverses fonctions physiologiques et diverses pathologies.

À ce jour, deux isoenzymes de la COX ont été identifiés et caractérisés, notamment, la COX-1 et la COX-2, dont les propriétés intrinsèques, les contrôles de l'expression et l'emplacement diffèrent. La COX-1 a été décrite comme un enzyme constitutif que l'on retrouve dans de nombreux tissus, dont l'appareil gastro-intestinal, 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 principalement un enzyme adaptatif, à distribution limitée et exprimée en taux élevé dans les tissus enflammés. On estime que la COX-2 participe aux réponses inflammatoires. Des études récentes ont démontré que l'inhibition différentielle de ces deux isoenzymes était associée à un profil biologique différent. Divers tests *in vitro* ont démontré que le meloxicam inhibe de façon sélective la COX-2, tel que démontré par une inhibition fonction de la dose plus importante de la COX-2 par rapport à la COX-1 à des concentrations

semblables à celles observées dans le plasma aux concentrations thérapeutiques à l'état d'équilibre. Les prostaglandines produites par les cyclo-oxygénases ne sont pas les seuls facteurs influençant la protection de la muqueuse gastrique.

Une étude sur la pharmacologie humaine a comparé les effets d'une dose unique quotidienne de meloxicam de 7,5 mg et d'une dose d'indométhacine de 25 mg trois fois par jour sur l'agrégation plaquettaire et la formation plaquettaire de la thromboxane, lesquelles dépendent exclusivement de la COX-1 et de l'élimination rénale des prostaglandines (PGE<sub>2</sub>). L'agrégation plaquettaire et la formation de la thromboxane étaient presque complètement inhibées par l'indométhacine, mais n'ont pas été influencées par le meloxicam. Le meloxicam n'a démontré aucun effet significatif sur l'élimination urinaire de la PGE<sub>2</sub>, alors que l'indométhacine a diminué l'élimination urinaire de la PGE<sub>2</sub> de 43 %.

Dans une autre étude, le meloxicam (7,5 et 15 mg) a démontré une inhibition plus marquée de la COX-2 *ex vivo*, démontrée par une inhibition plus marquée de la production de PGE<sub>2</sub> stimulée par le complexe glucido-lipido-protéique (COX-2) comparativement à la production de thromboxane sérique (COX-1).

Divers tests *in vitro* et *ex vivo* ont démontré que le meloxicam inhibait la COX-2. L'inhibition de la thromboxane dans les plaquettes, et par conséquent l'agrégation des plaquettes, se produit par l'inhibition de la COX-1. L'inhibition de la thromboxane dans les plaquettes par le meloxicam (par l'entremise de la COX-1) est fonction de la dose et incomplète aux doses anti-inflammatoires. Aucune inhibition significative de l'agrégation plaquettaire n'a été observée avec le meloxicam aux doses thérapeutiques recommandées de 7,5 mg et de 15 mg par jour. L'inhibition de la COX-2 bloque également la production de la prostacycline systémique. L'inhibition de la prostacycline peut avoir un effet pro-thrombotique.

Aucune étude prospective, contrôlée et de longue durée (> 3 mois) nécessaire pour établir l'importance clinique de ces résultats n'a été menée.

### **Pharmacodynamie**

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

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** La biodisponibilité absolue des capsules de meloxicam était de 89 % par suite d'une dose orale unique de 30 mg, comparativement à une injection par bolus intraveineux de 30 mg. Les capsules de meloxicam se sont révélées bioéquivalentes aux comprimés meloxicam. Par suite de doses intraveineuses uniques, la pharmacocinétique proportionnelle à la dose s'est située entre 5 et 60 mg. Après plusieurs doses orales, la pharmacocinétique des capsules de meloxicam était proportionnelle à la dose pour les doses entre 7,5 et 15 mg. La C<sub>max</sub> moyenne a été atteinte en quatre à cinq heures après l'administration d'un comprimé de meloxicam à 7,5 mg à jeun, ce qui indique une absorption prolongée du médicament. Le taux d'absorption n'a pas été affecté par l'administration de doses multiples, ce qui semble indiquer une pharmacocinétique linéaire. Avec des doses multiples, l'état stationnaire a été atteint au jour 5. Une deuxième



concentration maximale de meloxicam est atteinte environ 12 à 14 heures après la dose, ce qui semble indiquer une recirculation gastro-intestinale.

L'administration d'une dose unique quotidienne entraîne des concentrations plasmatiques moyennes de médicament avec fluctuation creux-pic relativement mineure de l'ordre de 0,4 à 1,0 µg/mL pour la dose de 7,5 mg et de 0,8 à 2,0 µg/mL pour la dose de 15 mg, respectivement (soit la  $C_{min}$  et la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre,).

**TABLEAU 3 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE DOSE UNIQUE ET D'ÉTAT STATIONNAIRE POUR LE MELOXICAM À 15 mg PAR VOIE ORALE (MOYENNE ET % CV)<sup>1</sup>**

Paramètres pharmacocinétiques (% CV)		État stationnaire						Dose unique			
		Hommes adultes sains (nourris) <sup>2</sup>		Hommes âgés (nourris) <sup>2</sup>		Femmes âgées (nourries) <sup>2</sup>		Insuffisance rénale (à jeun)		Insuffisance hépatique (à jeun)	
		15mg <sup>3</sup>		15mg		15mg		15mg		15mg	
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 <sup>4</sup>	[L]	10	-36	15	-42	10	-30	26	-44	14	-29

1) Les valeurs des paramètres du tableau proviennent de diverses études; 2) n'étaient pas des conditions à teneurs élevées en gras; 3) comprimés de meloxicam; 4)  $Vz/f = \text{dose}/(\text{ASC} \cdot K_{el})$

**Effets de la nourriture et d'antiacides :** L'administration du médicament après un petit déjeuner à teneur élevée en gras (75 g de gras) n'a pas influencé le taux d'absorption des capsules de meloxicam, mais a entraîné une  $C_{max}$  22 % plus élevée. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  ont été atteintes entre cinq et six heures. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été détectée avec l'administration concomitante d'antiacides. Les comprimés de meloxicam peuvent être administrés sans avoir à tenir compte de l'heure des repas ni de la prise d'antiacides.

**Distribution :** Le volume de distribution moyen ( $V_{ss}$ ) du meloxicam est d'environ 10 L. Le meloxicam se lie à environ 99,4 % aux protéines plasmatiques humaines (principalement l'albumine), aux doses thérapeutiques. La fraction de la liaison protéinique est indépendante de la concentration du médicament, aux concentrations cliniquement pertinentes, mais diminue à environ 99 % chez les patients atteints d'une maladie rénale. La pénétration du meloxicam dans les globules rouges humains, après une dose orale, est inférieure à 10 %. Par suite de l'administration d'une dose radio-marquée, plus de 90 % de la radioactivité détectée dans le plasma était sous forme de meloxicam inchangé.

Les concentrations de meloxicam dans le liquide synovial, après l'administration d'une dose orale unique, équivalaient à 40-50 % de la concentration plasmatique. La fraction libre dans le liquide

synovial est 2,5 fois plus élevée que dans le plasma, en raison du contenu moins élevé d'albumine dans le liquide synovial comparativement au plasma. L'importance de cette pénétration est inconnue.

**Métabolisme :** Le meloxicam est presque entièrement métabolisé en quatre métabolites inactifs sur le plan pharmacologique. Le principal métabolite, 5'-carboxy meloxicam (60 % de la dose), du métabolisme à médiation P-450, a été formé par l'oxydation d'un métabolite intermédiaire, 5'-hydroxyméthyl meloxicam, également excrété à un moindre degré (9 % de la dose). Des études *in vitro* indiquent que le cytochrome P-450 2C9 joue un rôle important dans cette voie métabolique, alors que la contribution de l'isoenzyme CYP 3A4 est moins importante. L'activité de la peroxydase des patients est sans doute responsable des deux autres métabolites qui représentent 16 % et 4 % de la dose administrée, respectivement.

**Élimination :** Le meloxicam est principalement éliminé sous forme de métabolites et autant dans l'urine que dans les fèces. Seules des traces de la molécule-mère inchangée sont éliminées dans l'urine (0,2 %) et les fèces (1,6 %). Le degré de l'élimination urinaire a été confirmé pour des doses multiples non marquées de 7,5 mg : 0,5 %, 6 % et 13 % de la dose ont été retrouvés dans l'urine sous forme de meloxicam, des métabolites 5'-hydroxyméthyl et 5'-carboxy, respectivement. La sécrétion biliaire et/ou entérale du médicament est significative et a été démontrée lorsque l'administration orale de cholestyramine par suite d'une dose unique intraveineuse de meloxicam a diminué l'ASC du meloxicam de 50 %.

La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) moyenne varie entre 15 et 20 heures. La demi-vie d'élimination est constante pour toutes les doses, ce qui indique un métabolisme linéaire pour la zone thérapeutique. La clairance plasmatique varie entre 7 et 9 mL/min.

### **Populations et conditions particulières**

**Enfants :** Au cours d'une étude menée auprès de 36 enfants, des mesures cinétiques ont été effectuées chez 18 enfants à des doses de 0,25 mg/kg de poids corporel administrées sous forme de suspension orale. La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) (-34 %) et  $ASC_{0-\infty}$  (-28 %) avaient tendance à être moins élevées chez le groupe d'enfants moins âgés (2 à 6 ans,  $n = 7$ ) par rapport au groupe d'enfants plus âgés (7 à 14 ans,  $n = 11$ ), alors que la clairance normalisée en fonction du poids semblait être plus élevée chez le groupe d'enfants plus jeunes. Une comparaison historique avec des adultes a révélé que les concentrations plasmatiques étaient semblables chez les enfants plus âgés et les adultes. La demi-vie d'élimination (13 h) était comparable dans les deux groupes, et semblait être plus courte que celle observée chez l'adulte (15 à 20 h).

**Personnes âgées :** Les hommes âgés ( $\geq 65$  ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de meloxicam et une pharmacocinétique en état stationnaire semblables à celles des hommes plus jeunes. Les femmes âgées ( $\geq 65$  ans) ont présenté des ASC 47 % plus élevées, une  $C_{max}$  32 % plus élevée et une demi-vie d'élimination plus longue que les femmes plus jeunes ( $< 55$  ans) après la normalisation du poids corporel. Les femmes âgées ont également présenté des ASC plus élevées et des demi-vies d'élimination plus longues que les hommes plus jeunes ( $< 65$  ans).

Malgré l'élévation des concentrations totales chez les femmes âgées, le profil des manifestations indésirables était comparable pour les deux populations âgées. Une fraction libre plus petite a été observée chez les femmes âgées comparativement aux hommes âgés.

La clairance plasmatique moyenne à l'état stationnaire chez les sujets âgés était légèrement inférieure à celle rapportée chez les sujets plus jeunes.

**Sexe :** Les femmes jeunes présentaient des concentrations plasmatiques légèrement moins élevées que les hommes jeunes. Après l'administration de doses uniques de 7,5 mg de meloxicam, la demi-vie d'élimination moyenne était de 19,5 heures pour le groupe de femmes comparativement à 23,4 heures pour le groupe d'hommes. A l'état stationnaire, les données étaient semblables (17,9 heures comparativement à 21,4 heures). Cette différence pharmacocinétique due au sexe du patient n'a probablement aucune importance clinique. La pharmacocinétique était linéaire et aucune différence appréciable entre les sexes au niveau de la  $C_{max}$  ou de la  $T_{max}$  n'a été observée.

**Race :** Les données pharmacocinétiques chez des sujets japonais semblent indiquer une clairance moins élevée du meloxicam comparativement aux sujets de race blanche, mais on n'a pas jugé que cette différence nécessitait un ajustement de la dose en raison de la grande variabilité observée entre les sujets.

**Insuffisance hépatique :** Par suite de l'administration d'une dose unique de 15 mg de meloxicam, aucune différence marquée des concentrations plasmatiques chez les sujets présentant une insuffisance hépatique bénigne (catégorie Child-Pugh I) et modérée (catégorie Child-Pugh II) n'a été observée par rapport aux volontaires sains. La liaison protéinique du meloxicam n'a pas été affectée par l'insuffisance hépatique. Aucun ajustement de la dose n'a été nécessaire en présence d'insuffisance hépatique bénigne à modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (catégorie Child-Pugh III) n'ont pas fait l'objet d'études adéquates.

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique du meloxicam a été examinée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale à divers degrés. Les concentrations plasmatiques totales du médicament diminuaient avec le degré de l'insuffisance rénale, alors que les valeurs libres de l'ASC restaient semblables. La clairance totale du meloxicam augmentait chez ces patients probablement en raison de l'augmentation de la fraction libre, ce qui entraînait une élévation de la clairance métabolique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale bénigne à modérée ( $CrCL > 30$  mL/min ou  $> 0,50$  mL/s). Les patients souffrant d'insuffisance rénale grave n'ont pas fait l'objet d'études adéquates. L'administration de meloxicam chez des sujets atteints d'insuffisance rénale grave est contreindiquée (voir CONTRE-INDICATIONS, MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Maladie rénale avancée, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

En présence d'insuffisance rénale terminale, l'augmentation du volume de distribution pourrait entraîner l'établissement de concentrations de meloxicam libre plus élevées.

**Hémodialyse :** Par suite de l'administration d'une dose unique de meloxicam, les concentrations plasmatiques libres  $C_{max}$  étaient plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale et subissant une hémodialyse chronique (fraction libre de 1 %) que chez les volontaires sains (fraction libre de 0,3 %). L'hémodialyse n'a pas diminué la concentration totale du médicament dans le plasma; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'administrer des doses additionnelles après une hémodialyse. Le meloxicam n'est pas dialysable.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Entreposer à la température ambiante contrôlée (15 – 30°C) dans un endroit sûr hors de la portée des enfants. Conserver dans un endroit sec.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Comprimés dosés à 7,5 mg et 15 mg**

#### **Comprimé dosé à 7,5 mg :**

Comprimé rond, non enrobé, de couleur jaune portant les inscriptions marquées en creux « Mx » et « 7,5 » sur un côté et « G » sur l'autre. Disponible en flacon de PEHD de 100 comprimés.

#### **Comprimé dosé à 15 mg :**

Comprimé rond, non enrobé, de couleur jaune portant une rainure centrale profonde et les inscriptions marquées en creux « Mx » et « 15 » sur un côté et « G » sur l'autre. Disponible en flacon de PEHD de 100 comprimés.

**Ingrédients non médicinaux :** silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, citrate de sodium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

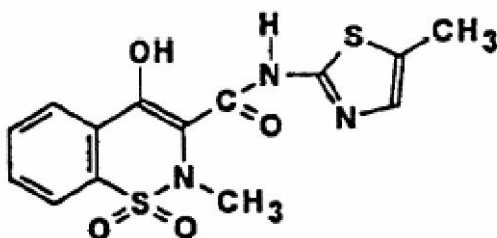
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Meloxicam

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

Formule moléculaire et poids moléculaire : C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>; 351.4

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le meloxicam est un solide de couleur jaune, pratiquement insoluble dans l'eau; un taux élevé de solubilité a été observé dans les acides forts et les bases. Il est très légèrement soluble dans le méthanol. Les valeurs pKa du meloxicam sont de 1,1 et de 4,2.

## ÉTUDES CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité comparative à dose unique de type croisé portant sur Mylan-Meloxicam en comprimé dosé à 15 mg et Mobicox<sup>TM/MC</sup> en comprimé dosé à 15 mg a été menée auprès de volontaires en santé à jeun. Les données pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau 4.

**TABLEAU 4 : RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

COMPRIMÉS DE MELOXICAM  
(1 x 15 mg)

D'après des données mesurées et transformées par logarithme  
**non corrigées pour tenir compte de la puissance**  
Moyenne géométrique, moyenne arithmétique (CV %)

Paramètre	Test <sup>a</sup>	Référence <sup>b</sup>	Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés en %	Intervalle de confiance de 90 %
ASC <sub>0-72</sub> (ng·h/mL)	36394,5 39223,5 (42,6)	33192,4 35585,1 (41,8)	109,65	105,70-113,75
ASC <sub>4</sub> (ng·h/mL)	41942,2 50033,8 (85,0)	38478,1 44695,2 (72,4)	109	103,67-114,61
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1675,9 1705,0 (19,3)	1386,6 1395,3 (13,7)	120,87	114,83-127,23
T <sub>max</sub> <sup>c</sup> (h)	4,00 (1,00-5,50)	5,00 (2,00-5,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>d</sup> (h)	24,46 (71,2)	23,83 (51,8)		

<sup>a</sup> Mylan-Meloxicam en comprimé dosé à 15 mg

<sup>b</sup> Mobicox® en comprimé dosé à 15 mg, fabriqué par Boehringer Ingelheim, a été acheté au Canada.

<sup>c</sup> Exprimé sous forme de moyenne (intervalle) seulement.

<sup>d</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Les études cliniques à répartition aléatoire menées avec le meloxicam n'avaient PAS comme objectif de détecter les différences en termes d'événements indésirables cardiovasculaires dans le cadre de soins chroniques.

Aucune étude prospective à long terme visant à comparer l'incidence de manifestations indésirables graves et significatives sur le plan clinique de l'appareil gastro-intestinal supérieur chez des patients recevant du meloxicam et d'autres AINS n'a été menée.

## ARTHROSE

### Étude 107.181

L'emploi de meloxicam pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou et de la hanche a été évalué lors d'une étude contrôlée à double insu menée auprès d'un total de 774 patients répartis au hasard et traités par le meloxicam (n = 464), le placebo (n = 157) ou le diclofénac (n = 153) pendant 12 semaines. Le meloxicam (3,75 mg, 7,5 mg et 15 mg par jour) a été comparé au placebo et au diclofénac (100 mg) (voir le Tableau 4). Les quatre critères d'évaluation primaires étaient l'évaluation globale de l'investigateur, l'évaluation globale du patient, l'évaluation de la douleur par le patient, et le résultat WOMAC total (questionnaire à remplir soi-même portant sur la douleur, la capacité fonctionnelle et la raideur) (voir le Tableau 6). Une amélioration significative de chaque critère d'évaluation a été observée chez les patients recevant 7,5 mg de meloxicam par jour et 15 mg de meloxicam par jour, comparativement au placebo (voir le Tableau 6).

## POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

### Étude 107.183

Une étude comparative à double insu, contrôlée par placebo et médicament actif, d'une durée de 12 semaines, visant à évaluer des doses de meloxicam de 7,5 mg, 15 mg et 22,5 mg dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a également été effectuée dans le but d'évaluer toutes les doses de meloxicam dans une seule étude (voir le Tableau 5). Dans le cadre de cette étude, un total de 894 patients ont été répartis au hasard et traités par placebo (n = 177), meloxicam (7,5 mg, 15 mg, 22 mg) (n = 536) ou diclofénac (2 x 75 mg) (n = 181) (voir le Tableau 5). Une dose biquotidienne de 75 mg de diclofénac a également été incluse à titre de témoin actif pour évaluer la sensibilité de l'étude. Les doses de meloxicam de 7,5 mg et 22,5 mg étaient statistiquement supérieures au placebo pour tous les critères d'évaluation primaires, alors que la dose de 15 mg était statistiquement supérieure pour trois critères d'évaluation primaires sur cinq (voir le Tableau 6). Le diclofénac s'est révélé supérieur au placebo pour quatre critères d'évaluation primaires sur cinq. Tous les traitements actifs étaient supérieurs au placebo pour les critères d'évaluation secondaires tels que l'abandon en raison d'un manque d'efficacité, l'évaluation globale de l'efficacité par le patient et l'investigateur, l'évaluation de l'état par le patient quant au changement de l'arthrite et après ajustement en fonction de la valeur initiale également pour le questionnaire modifié de l'évaluation de l'état de santé. L'évaluation de l'efficacité après 4 semaines a révélé des différences significatives entre les doses plus élevées de meloxicam et le placebo, mais pas entre la dose de 7,5 mg de meloxicam et le placebo, ce qui semble indiquer que la dose de 7,5 mg pourrait être une dose utile pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais que des poussées aiguës pourraient nécessiter une dose initiale plus élevée.

## Données démographiques et plan des études

**Tableau 5 - Sommaire des données démographiques des études cliniques sur l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée et agent de comparaison	Sujets répartis au hasard et traités (n=nombre)	Âge moyen (Écart)	Sexe
<b>Étude clinique sur l'arthrose</b>					
107.181	Étude multicentrique, à double insu et double placebo, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	3,75 mg/jour, 7,5 mg/jour et 15 mg/jour, par voie orale, 12 semaines, diclofénac, 100 mg, placebo	774	62 – 64 ans	506 femmes, 268 hommes
<b>Étude clinique sur la polyarthrite rhumatoïde</b>					
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, par voie orale, 12 semaines, diclofénac, 150 mg, placebo	894	54,74 ans pour le groupe diclofénac et 56,2 ans pour le groupe meloxicam à 22,5 mg	681 femmes, 213 hommes

## Résultats des études

**Tableau 6 – Résultats des études sur l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde**

Étude n°	Critère(s) d'évaluation primaire(s)	Résultats relatifs à l'efficacité
<b>Étude clinique sur l'arthrose</b>		
107.181	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluation globale de la maladie par l'investigateur</li> <li>- Évaluation globale de la maladie du patient</li> <li>- Évaluation globale de la douleur par le patient</li> <li>- Résultat à l'index WOMAC (<i>Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis</i>)</li> </ul>	Le meloxicam à 15 mg et 7,5 mg était significativement et statistiquement supérieur au placebo.
<b>Étude clinique sur la polyarthrite rhumatoïde</b>		
107.183	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre d'articulations douloureuses ou sensibles sur 28 articulations principales</li> <li>- Nombre d'articulations enflées sur 28 articulations principales</li> <li>- Évaluation globale de la maladie du patient</li> <li>- Évaluation globale de la maladie par l'investigateur</li> <li>- Évaluation de la douleur par le patient</li> </ul>	À la fin de l'étude, le meloxicam à 7,5 mg et le meloxicam à 22,5 mg étaient significativement supérieurs au placebo pour ce qui était des cinq critères d'évaluation de l'efficacité primaires. Le meloxicam à 15 mg était significativement supérieur au placebo en termes d'évaluation globale du patient et de l'investigateur et de l'évaluation de la douleur par le patient.



## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

### TOXICOLOGIE

Les valeurs DL<sub>50</sub> orale variaient entre environ 98 mg/kg chez les rates et > 800 mg/kg chez les porcs miniatures. Les valeurs pour les doses intraveineuses variaient entre environ 52 mg/kg chez les rats et 100-200 mg/kg chez les porcs miniatures. Les principaux signes de toxicité comprenaient une diminution de l'activité motrice, l'anémie et la cyanose. La majorité des décès survenaient par suite d'ulcères gastriques et d'une péritonite perforante subséquente.

Des études sur la toxicité de doses répétées chez des rats et des porcs miniatures ont démontré des changements caractéristiques observés avec d'autres AINS, p. ex., des ulcères et des érosions gastro-intestinaux et, dans les études prolongées, une nécrose médullaire rénale. Les effets secondaires gastro-intestinaux ont été observés à des doses orales de 1 mg/kg et plus chez les rats et de 3 mg/kg et plus chez les porcs miniatures. L'administration intraveineuse de doses de 0,4 mg/kg chez les rats et de 9 mg/kg chez des porcs miniatures a causé des lésions gastro-intestinales. La nécrose médullaire rénale n'a été observée que chez les rats à des doses de 0,6 mg/kg ou plus, après une exposition au meloxicam durant toute la durée de leur vie.

Des études sur la reproduction menées auprès de rates ont démontré une réduction de l'ovulation, une inhibition de l'implantation et des effets embryotoxiques (augmentation de la résorption) à des doses maternelles toxiques de 1 mg/kg et plus. Les doses affectées excédaient la dose clinique (7,5 à 15 mg) d'un facteur de 6,6 à 3,3 fois sur une base en mg/kg (personne de 50 kg). Des effets fœtotoxiques à la fin de la gestation communs à tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines ont été rapportés.

Des études de toxicité sur la reproduction menées auprès de rates et de lapines n'ont révélé aucune tératogénicité jusqu'à des doses orales de 4 mg/kg chez les rates et de 80 mg/kg chez les lapines. Des doses de 2,5 mg/kg chez les rates et de 20 mg/kg et plus chez les lapines étaient embryotoxiques. La prolongation de la gestation et de l'accouchement, ainsi qu'une incidence plus élevée de mort-nés, qui est un phénomène bien connu de l'inhibition des prostaglandines, ont été observées lors d'une étude péri- et post-natale à des doses de 0,125 mg/kg et plus. Des études non cliniques indiquent que le meloxicam se retrouve dans le lait de rates allaitant.

Le meloxicam n'a pas révélé d'effet mutagène avec le test d'Ames, l'épreuve avec cellule-hôte et l'épreuve de mutation génique chez les mammifères (V79/HPRT), ni d'effet clastogène avec le test d'aberration chromosomique de lymphocytes humains et du test du micronoyau *in vivo* de la moelle osseuse de souris.

Des études sur le pouvoir carcinogène menées chez des rats et des souris n'ont révélé aucun risque carcinogène jusqu'à des doses de 0,8 mg/kg chez les rats et de 8 mg/kg chez les souris.

Dans les études à vie susmentionnées menées chez des rats et des souris, le meloxicam n'a pas endommagé le cartilage articulaire; il était considéré chondroneutre chez ces espèces.

Le meloxicam n'a pas causé de réactions immunogènes lors de tests chez des souris et des cobayes. Dans plusieurs tests, le meloxicam s'est révélé moins phototoxique que d'autres AINS plus anciens, mais semblable à ce niveau au piroxicam et au ténoxicom.

Lors d'études sur la tolérance locale, le meloxicam était bien toléré pour toutes les voies d'administration testées : intraveineuse, intramusculaire, rectale, dermique et oculaire.

## RÉFÉRENCES

- 1) Bigby M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Uses in dermatology and cutaneous toxicity. In: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Mechanisms and clinical uses. 2nd Edition. Eds. Lewis AJ, Furst DE. New York: Marcel Dekker Inc., 207-215:207-215.
- 2) Bata MS, Al-Ramahi M, Salhab AS, Gharaibeh MN, Schwartz J. Delay of ovulation by meloxicam in healthy cycling volunteers: a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Clin Pharmacol* 2006;46:925-932.
- 3) 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 en dossier, Boehringer Ingelheim.
- 4) 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.
- 5) Degner FL, Heinzl G, Narjes H, *et al* : The effect of meloxicam on the pharmacokinetics of beta-acetyl-digoxin. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 486-8.
- 6) Distel M, Muller H, Bluhmki E, *et al* : Global analysis of safety of a new NSAID: meloxicam. Données en dossier, Boehringer Ingelheim.
- 7) Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, *et al* : 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.
- 8) Engelhardt G, Homma D, Schnitzler C: Meloxicam: a potent inhibitor of adjuvant arthritis in the rat. *Inflamm Res* 1995; 44: 548-55.5)
- 9) Engelhardt G, Bogel R, Schnitzler C, *et al* : Meloxicam: Influence on Arachidonic Acid Metabolism - Part I. *IN VITRO FINDINGS*. *Biochem Pharmacol* 1996; 51:21-8.
- 10) Ericson A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371.
- 11) 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. July 2003. CPMP/463/00
- 12) Hosie J, Distel M, Bluhmki E: Meloxicam in osteoarthritis: a six-months, double-blind comparison with diclofenac sodium. Données en dossier, Boehringer Ingelheim

- 13) Huskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R *et al*: A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. Données en dossier, Boehringer Ingelheim.
- 14) Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *Br Med J* 2003;327(7411):368.
- 15) Linden B, Distel M, Bluhmki E: A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20mg in patients with osteoarthritis of the hip or knee. Données en dossier, Boehringer Ingelheim.
- 16) Muller FO, Schall R, de Vaal AC, *et al* : Influence of meloxicam on furosemide pharmaco-kinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Eur J Pharmacol* 1995; 48: 247-51.
- 17) Noble S, Balfour JA: Meloxicam - New Drug Profile. *Drugs* 1996; 51 (3):424-430.
- 18) Patoia L, Santucci L, Furno P, *et al* : 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 en dossier, Boehringer Ingelheim.
- 19) Schmid J, Busch U, Heinzl G, *et al* : Meloxicam: pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 1995; 23(11): 1206-13.
- 20) 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, London, United Kingdom. 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.
- 21) Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smith CJP, *et al*. 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.
- 22) Turck D, Busch U, Heinzl G *et al* : Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 15: 23-30.
- 23) Turck D, Busch U, Heinzl G, *et al* : Effect of food on the pharmacokinetics of meloxicam after oral administration. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 270-6.

- 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) Warner TD, *et al* : 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.
- 27) Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barcelo P, *et al* : A six-month 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 en dossier, Boehringer Ingelheim.
- 28) Monographie de produit de Mobicox<sup>®</sup> (comprimé) 7,5 mg et 15,0 mg. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. Numéro de contrôle de la présentation : 176777. Date de révision : 06 novembre 2014.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR

**P<sup>r</sup>MYLAN-MELOXICAM**  
(Comprimés de meloxicam)

Veillez lire ces renseignements chaque fois que vous renouvelez votre prescription étant donné qu'il pourrait y avoir de nouveaux renseignements.

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de MYLAN-MELOXICAM pour la vente au Canada, et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant se veut un résumé préparé spécialement pour vous. Par conséquent, il ne contient PAS tous les renseignements disponibles au sujet de MYLAN-MELOXICAM. Veuillez consulter régulièrement votre médecin et votre pharmacien et leur poser des questions au sujet de votre santé et des médicaments que vous prenez.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### À quoi sert ce médicament :

MYLAN-MELOXICAM (meloxicam) fait partie d'une catégorie de médicaments portant le nom d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

MYLAN-MELOXICAM vous a été prescrit par votre médecin pour le soulagement symptomatique d'une des affections suivantes ou les deux :

- arthrite rhumatoïde chez les adultes;
- douleur arthrosique (arthrose, maladie articulaire dégénérative) chez les adultes.

#### Comment agit ce médicament :

À titre d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), MYLAN-MELOXICAM (meloxicam) peut réduire les substances chimiques produites par l'organisme responsables de la douleur et de l'enflure.

À titre d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), MYLAN-MELOXICAM ne permet PAS de guérir votre affection ou d'empêcher sa détérioration. MYLAN-MELOXICAM ne permet de soulager la douleur et de réduire l'enflure que si vous continuez à le prendre.

#### Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

**NE PRENEZ PAS MYLAN-MELOXICAM si vous présentez, ou avez déjà présenté, l'une des affections ci-dessous :**

- pontage aortocoronarien (prévu ou récemment subi);
- insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- insuffisance cardiaque congestive;
- saignement dans le cerveau ou autres troubles hémorragiques;
- si vous êtes enceinte;
- si vous allaitez (ou si vous prévoyez allaiter);
- allergie au meloxicam ou à tout autre composant de

MYLAN-MELOXICAM (voir les ingrédients non médicinaux ci-après);

- allergie à l'AAS (acide acétylsalicylique) ou à d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens);
- ulcère (en évolution);
- saignement au niveau de l'estomac ou des intestins (en évolution);
- maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
- maladie hépatique (en évolution ou grave);
- maladie rénale (grave ou s'aggravant);
- taux élevé de potassium dans le sang;
- affections héréditaires rares qui peuvent ne pas être compatibles avec l'ingrédient non médicamenteux lactose.

Les patients ayant pris un médicament appartenant à la même classe que MYLAN-MELOXICAM après une opération au cœur (pontage aortocoronarien) étaient plus susceptibles d'avoir une crise cardiaque, un ACV, des caillots de sang dans les jambes ou les poumons, des infections ou d'autres complications que les patients qui n'avaient PAS pris ce médicament.

Meloxicam n'est PAS recommandé chez les patients de moins de 18 ans puisque l'innocuité et l'efficacité du médicament chez ce groupe de patients n'ont PAS été déterminées.

**Ingrédient actif :** Meloxicam

#### Ingrédients non médicinaux :

Silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, citrate de sodium.

#### Présentation :

Comprimés dosés à 7,5 mg et à 15 mg.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Si vous présentez ou avez déjà présenté l'une ou l'autre des affections suivantes, veuillez consulter votre médecin afin de discuter d'options thérapeutiques autres que MYLAN-MELOXICAM :**

- crise cardiaque ou angor;
- ACV ou mini-ACV;
- perte de vision;
- si vous êtes enceinte;
- insuffisance cardiaque congestive.

Avant de prendre ce médicament, veuillez aviser votre médecin si un des énoncés suivants vous concerne :

- hypertension artérielle;
- taux de cholestérol élevé;
- diabète sucré ou régime alimentaire faible en sucre;

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

- tout régime alimentaire particulier, comme un régime hyposodé (faible en sodium);
- athérosclérose (accumulation de plaque sur les parois des artères);
- mauvaise circulation dans les extrémités (mains et pieds);
- fumeur ou ex-fumeur;
- maladie rénale ou problème urinaire;
- maladie hépatique;
- antécédents d'ulcère ou de saignements au niveau de l'estomac ou des intestins;
- antécédents d'hémorragie cérébrale;
- problème de saignement;
- antécédents familiaux d'allergie aux médicaments anti-inflammatoires (comme acide acétylsalicylique [AAS]), célécoxib, diclofénac, diflunisal, etodolac, fénoprophène, flurbiprofène, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, acide méfénamique, meloxicam, nabumétone, naproxène, oxaprozine, piroxicam, rofécoxib, sulindac, ténoxycam, acide tiaprofénique, tolmétine ou valdécoxib (cette liste N'EST PAS complète);
- antécédents familiaux d'asthme, polype nasal, inflammation chronique des sinus (sinusite chronique) ou urticaire chronique;
- intolérance à certains sucres (comme le lactose).

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

### Pendant que vous prenez ce médicament :

- vous devriez mentionner à tout autre médecin, dentiste, pharmacien ou autre professionnel de la santé que vous consultez que vous prenez ce médicament, plus particulièrement si vous prévoyez subir une opération au cœur;
- vous ne devriez PAS consommer d'alcool étant donné que vous pourriez être plus susceptible de présenter des troubles d'estomac;
- vous pourriez être moins fertile. L'utilisation de MYLAN-MELOXICAM n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent devenir enceintes. L'interruption du traitement par MYLAN-MELOXICAM devrait être considérée dans le cas des femmes qui désirent concevoir un enfant;

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez consulter votre médecin et votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou non), tels que (cette liste n'est PAS complète) :

- acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS (par exemple l'AAS, le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométhacine, le kétorolac, le naproxen)
- antidépresseurs- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (par exemple le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline)
- Antidiabétiques, comme par exemple les sulfonylurées, les méglinides
- Antihypertenseurs

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (par exemple l'énalapril, le lisinopril, le périndopril, le ramipril)
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) (par exemple le candésartan, l'irbesartan, le losartan, le valsartan)
- anticoagulants (par exemple la warfarine, l'AAS, le clopidogrel)
- cholestyramine;
- cimétidine
- corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes) (par exemple la prednisone) cyclosporine
- cyclosporine
- digoxine
- diurétiques comme par exemple le furosémide, l'hydrochlorothiazide
- lithium
- méthotrexate
- contraceptifs par voie orale or dispositifs intra-utérins
- tacrolimus
- pemetrexed

Votre médecin pourrait vous prescrire une faible dose d'AAS (acide acétylsalicylique) à titre d'anticoagulant en vue de réduire votre risque de crise cardiaque ou d'ACV pendant que vous prenez MYLAN-MELOXICAM. Ne prenez que la quantité d'AAS prescrite par votre médecin. Pris ensemble, MYLAN-MELOXICAM et l'AAS augmentent le risque de malaise ou de dommage à l'estomac comparativement à la prise de MYLAN-MELOXICAM seul. Ne prenez de l'AAS que sur la directive de votre médecin.

### UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

#### DOSE :

Affection médicale	Dose initiale	Dose maximale (par jour)
Traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes.	15 mg	15 mg 7,5 mg pour les patients sous dialyse
Douleur arthrosique (arthrose, maladie articulaire dégénérative) chez les adultes.	7,5 mg	15 mg 7,5 mg pour les patients sous dialyse

Prenez MYLAN-MELOXICAM tel que vous l'a prescrit votre médecin. **N'en prenez PAS plus, ne le prenez PAS plus souvent ou pendant plus longtemps que ce que votre médecin vous a recommandé. Dans la mesure du possible, vous devriez prendre la dose la plus faible, et ce, pour la durée la plus courte possible.** La prise de doses excessives de MYLAN-MELOXICAM augmente votre risque d'effets secondaires indésirables et parfois dangereux, particulièrement si

vous êtes plus âgé, si vous avez d'autres maladies ou si vous prenez d'autres médicaments.

**Ce médicament vous a été spécifiquement prescrit. Ne le donnez PAS à toute autre personne, et ce, même si cette personne présente des symptômes semblables aux vôtres étant donné que ce médicament pourrait lui être nuisible.**

**L'utilisation de meloxicam n'est PAS recommandée chez les patients de moins de 18 ans étant donné que son innocuité et son efficacité chez ce groupe de patients n'ont PAS été établies.**

Les comprimés de MYLAN-MELOXICAM peuvent être pris avec ou sans nourriture.

**Omission de dose :**

Vous devriez prendre MYLAN-MELOXICAM tel que prescrit par votre médecin. Cependant, si vous oubliez de prendre une dose, recommencez à prendre le médicament comme d'habitude le lendemain. Ne prenez pas une dose additionnelle.

**Surdosage :**

Si vous prenez plus que la dose prescrite, veuillez contacter votre professionnel de la santé ou le centre antipoison de votre région sans tarder.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

MYLAN-MELOXICAM peut causer certains effets secondaires en plus des effets bénéfiques, surtout s'il est utilisé pendant une période prolongée ou à des doses élevées. Bien que ceux-ci ne soient pas courants, vous devriez consulter immédiatement un médecin si vous les ressentez. Vous devriez rapporter tout symptôme ou effet secondaire à votre médecin.

MYLAN-MELOXICAM peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Vous devriez faire attention lorsque vous conduisez ou prenez part à des activités nécessitant de la vigilance. Si vous ressentez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère après avoir pris MYLAN-MELOXICAM, vous ne devriez PAS conduire ni opérer de la machinerie.

MYLAN-MELOXICAM pourrait vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. Toute exposition à la lumière du soleil ou à des lampes solaires peut causer des coups de soleil, des ampoules sur la peau, des éruptions cutanées, une rougeur, des démangeaisons ou une décoloration de la peau ou des changements visuels. Si vous avez une réaction au soleil, veuillez communiquer avec votre médecin.

Consultez votre médecin IMMÉDIATEMENT si vous présentez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou tout autre symptôme ressemblant à ceux de la grippe, et ce, plus particulièrement si ces symptômes se manifestent avant ou en même temps qu'une éruption cutanée. Ces symptômes pourraient être les premiers signes d'une RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE à ce médicament.

**Parmi les autres effets secondaires, on retrouve :**

- nombre réduit de globules rouges (anémie), réduction du nombre de certains globules blancs (leucopénie), diminution du nombre des plaquettes (thrombocytopénie) et cytopénie (déficit de certains éléments cellulaires sanguins) si pris en concomitance avec des médicaments comme le méthotrexate;
- endormissement, somnolence et mal de tête;
- écoulement oculaire avec démangeaisons et paupières croutées, yeux enflés et larmoyants;
- douleur buccale, ulcères dans la bouche et feux sauvages (stomatite);
- gain de poids, perte de poids;
- bourdonnement dans les oreilles (acouphène), vertiges;
- ressentir vos battements de cœur (palpitations);
- augmentation de la tension artérielle, bouffées congestives;
- sensation d'inconfort dans l'estomac ou éructations (rots) après avoir mangé, indigestion, constipation et flatulence;
- diarrhée;
- anomalies des examens de la fonction hépatique (p.ex., augmentation des transaminases ou de la bilirubine) et des examens de la fonction rénale (reins) (p.ex., augmentation du taux de créatinine sérique et/ou hausse du taux d'urée sérique);
- démangeaisons, rougeur de la peau, éruption cutanée, urticaire, graves réactions cutanées (érythème polymorphe);
- enflure des chevilles (œdème);
- incapacité à devenir enceinte, ovulation retardée.

**MYLAN-MELOXICAM peut provoquer des anomalies au niveau des examens sanguins. Ceux-ci peuvent indiquer des troubles rénaux (hausse du taux de créatinine et/ou d'urée) ou hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques). Ils peuvent démontrer une faible numération des cellules rouges (anémie); une diminution des globules blancs ou une faible numération des plaquettes (peut entraîner un saignement inattendu). Votre médecin décidera du moment propice pour effectuer les examens sanguins et il interprétera les résultats.**



**EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	CESSEZ de prendre MYLAN-MELOXICAM. sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.	CESSEZ de prendre MYLAN-MELOXICAM et consultez votre médecin ou votre pharmacien.
Selles sanglantes ou poisseuses noires et douleur abdominale (ulcère gastroduodénal, colite, gastrite, hémorragie intestinale, perforation gastroduodénale (pouvant être fatale))	√	
Essoufflement, respiration sifflante, toute difficulté à respirer ou oppression thoracique	√	
Réactions allergiques, telles que : éruption cutanée, urticaire ou enflure, démangeaisons, frissons, fièvre, douleur musculaire et courbatures ou tout autre symptôme pseudo-grippal	√	
Enflure rapide du visage, des lèvres, de la langue (œdème de Quincke)	√	
Vision trouble ou tout problème de vision	√	
Tout changement au niveau de la quantité ou de la couleur de l'urine (rouge ou brune)	√	
Toute douleur ou difficulté pendant la miction		√
Insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale chronique (peu ou pas d'urine)		√
Enflure au niveau des pieds, du bas des jambes, gain de poids		√
Vomissements ou indigestion persistante, nausées, douleur gastrique ou diarrhée		√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	CESSEZ de prendre MYLAN-MELOXICAM sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.	CESSEZ de prendre MYLAN-MELOXICAM et consultez votre médecin ou votre pharmacien.
Décoloration jaunâtre de la peau ou des yeux avec ou sans démangeaisons cutanées		√
Malaise, fatigue, perte d'appétit		√
Maux de tête, raideur au		√
Confusion mentale, altération de l'humeur, dépression		√
Étourdissements, sensation de tête légère		√
Problèmes d'ouïe		√
Syndrome de Stevens-Johnson (les symptômes peuvent comprendre : fièvre, mal de gorge, et fatigue suivi d'ulcères et d'autres lésions apparaissant dans la bouche et sur les lèvres mais aussi dans les régions génitale et anale)	√	
Nécrolyse épidermique toxique (les symptômes peuvent comprendre : au début, apparition de rougeurs douloureuses sur la peau, suivi de gros ampoules et, enfin, desquamation de la peau accompagnée de fièvre et de frissons, de muscles endoloris et d'un sentiment de malaise généralisé)	√	√
Éruptions cutanées, urticaire grave et ampoules (dermatite bulleuse)	√	
Inflammation du foie (les symptômes peuvent comprendre : nausée, douleur abdominale maux, fatigue, perte d'appétit et sensation de malaise généralisé ou symptômes semblables à ceux de la grippe)	√	√

*Cette liste d'effets secondaires n'est PAS complète. Si vous éprouvez des effets indésirables pendant votre traitement par MYLAN-MELOXICAM, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.*



Mylan Pharmaceuticals ULC  
 Etobicoke, ON M8Z 2S6  
 1-800-575-1379  
 www.mylan.ca

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez le médicament à la température de la pièce (15 à 30°C). Entrez dans un endroit sec.

**Ne gardez 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 la portée des enfants.**

**RAPPORT D'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 3 façons suivantes :**

1. En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
2. Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
3. En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance  
 Santé Canada  
 Indice postal 0701E  
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, 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<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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 OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca). On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 06 janvier 2015