

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ACT MELOXICAM

Meloxicam Comprimés BP

à 7,5 mg et à 15,0 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga (Ontario) Canada
L5N 6J5

Date de révision :
26 février 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 182164

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE.....	28
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	39
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	41
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	44

Pr **ACT MELOXICAM**

Meloxicam Comprimés BP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux d'importance clinique
Orale	Comprimés dosés à 7,5 mg et à 15 mg	Silice sublimée, crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, citrate de sodium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ACT 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).

ACT 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, ACT MELOXICAM ne permet PAS de traiter la maladie clinique ni de prévenir son évolution.

ACT 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 (voir CONTRE-INDICATIONS).

CONTRE-INDICATIONS

ACT MELOXICAM est contre-indiqué :

- dans le contexte péri-opératoire du pontage coronarien. Bien que le 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 Crohnou 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'AINS; 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).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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)

ACT 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 ACT 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 ACT 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 lorsqu'ACT MELOXICAM est prescrit.

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

L'utilisation d'AINS, tels que l'ACT 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 d'ACT 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 du potentiel de manifestations indésirables additives (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — Interactions médicament-médicament — Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS).

Les comprimés ACT MELOXICAM renferment du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares, tels qu'une intolérance au galactose, une carence en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Carcinogénèse et mutagenèse :

Voir la section TOXICOLOGIE.

Effets cardiovasculaires :

ACT 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 lorsqu'ACT MELOXICAM est prescrit à des patients présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou rénales, tels 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 qu'ACT 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 par

ACT MELOXICAM.

L'utilisation d'AINS, tels que le ACT 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 : ACT 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 qu'ACT 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 ACT 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 ACT 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 ACT 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 d'ACT 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 H₂ 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 d'ACT 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 ACT 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 ACT 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 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 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 limitées 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 d'ACT 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 d'ACT MELOXICAM devrait être interrompue.

S'il est nécessaire de prescrire ACT 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. ACT 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

ACT 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.

Système immunitaire

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

Infection

Comme c'est le cas avec les autres AINS, ACT 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 d'ACT MELOXICAM devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être effectué. Les patients recevant ACT MELOXICAM pendant une période prolongée devraient subir un examen ophtalmologique à intervalles réguliers.

Considérations périopératoires :

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 qu'ACT 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 ACT 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 qu'ACT 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 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 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 du 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, telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythrodermie et érythème polymorphe, ont été associées à l'utilisation de meloxicam. 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 ACT 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 d'ACT 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 embryon-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; peuvent exposer la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à :
- une prolongation possible du temps de saignement, un 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 d'ACT MELOXICAM est CONTRE-INDIQUÉE chez les femmes qui allaitent.

L'administration d'ACT 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 du 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 ACT 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 indésirables au médicament

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 ≥ 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 ≥ 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.

TABEAU 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 ≥ 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
Dianhée	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
Eruptions 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 ≥ 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).

TABEAU 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
Œdème 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
Eruption cutanée	1	0,6	2	1,1	5	2,7	0	0,0	1	0,5	9	1,0
Eruption 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 le 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.

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

Appareil gastro-intestinal : colite, sécheresse de la bouche, ulcère duodéal, éructations, œsophagite, ulcère gastrique, gastrite, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gastrointestinale (hémorragie gastro-intestinale occulte ou macroscopique), hématomène, 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).

Réactions hématologiques : troubles de la numération globulaire, incluant la formule leucocytaire, leucopénie, purpura, thrombocytopénie 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.

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 par 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 par 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.

Appareil gastro-intestinal : hépatite, gastrite.

Réaction hématologique : agranulocytose.

Foie et système biliaire : ictère, insuffisance hépatique.

Réactions dermatologiques : réactions bulleuses, érythème polymorphe, réaction de

photosensibilité (photosensibilisation), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

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

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

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

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

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

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, telles que l'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 pour être métabolisés par le CYP 2C9 et/ou le CYP 3A4.

Interactions médicament-médicament :

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS :

La prise concomitante d'aspirine (1 000 mg tid) par des volontaires sains a eu tendance à augmenter l'ASC (10 %) et la C_{max} (24 %) du meloxicam. L'importance clinique de cette interaction n'est pas connue.

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 anti-inflammatoire n'est PAS recommandée en raison de l'absence de données démontrant les bienfaits synergiques et du potentiel d'effets indésirables additifs (p. ex., risque plus élevé d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinales).

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/anti-inflammatoire. Toutefois, il faut tenir compte du fait que le traitement d'association par AINS est associé à des réactions indésirables additionnelles. 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 au meloxicam administré seul. ACT MELOXICAM n'est pas un substitut de l'aspirine pour la prophylaxie cardiovasculaire.

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.

Antiacides :

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 (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Pharmacocinétique).

Anticoagulants :

L'activité anticoagulante devrait être surveillée, surtout dans les jours suivant le début ou le changement du traitement par ACT MELOXICAM chez les patients recevant de la warfarine ou des agents semblables, puisque le risque d'hémorragie chez ces patients est plus élevé. 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 entraîné un RIN (Rapport international normalisé) 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. Il faut user de prudence lorsqu'on administre du 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).

Antihypertenseurs :

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

L'association d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes 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.

Les AINS et les inhibiteurs de l'ECA 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 entravée, une insuffisance rénale aiguë pourrait survenir.

Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS) :

En raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire, il existe un risque plus élevé de saignement lorsque des agents antiplaquettaires, des anticoagulants par voie orale, de l'héparine administrée par voie systémique et des agents thrombolytiques sont administrés en association avec des AINS, tel que le 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).

Cholestyramine :

L'administration pré-thérapeutique 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 de recirculation du meloxicam dans l'appareil gastro-intestinal. L'importance clinique de cette interaction n'a pas été déterminée.

Cimétidine :

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

Cyclosporine ou tacrolimus : 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.

Digoxine : Une dose unique de 15 mg de meloxicam pendant 7 jours n'a pas influencé la concentration plasmatique de la digoxine après l'administration de b-acétyldigoxine pendant 7 jours à des doses cliniques. Des tests *in vitro* n'ont pas permis de détecter une interaction médicamenteuse en termes de liaison protéinique entre la digoxine et le meloxicam.

Diurétiques : Des études cliniques, ainsi que des observations post-commercialisation, 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. Néanmoins, les patients recevant un traitement concomitant par 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.

Glucocorticoïdes : Certaines études ont démontré 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).

Lithium : On recommande de surveiller les concentrations plasmatiques de lithium à l'interruption ou l'instauration d'un traitement par AINS étant donné que les concentrations de lithium peuvent augmenter.

Dans les études cliniques, les AINS ont entraîné une réduction de la clairance rénale du lithium et une élévation des concentrations plasmatiques de lithium pouvant atteindre des valeurs toxiques. L'utilisation concomitante de lithium et d'AINS n'est pas recommandée. Dans le cadre

d'une étude menée auprès de sujets en santé, la concentration pré-dose moyenne de lithium et l'ASC ont augmenté de 21 % chez les sujets recevant des doses de lithium allant de 804 à 1 072 mg bid et une dose unique 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 le meloxicam. Si ce traitement d'association semble nécessaire, les concentrations plasmatiques de lithium devraient être surveillées attentivement à l'instauration, à l'ajustement et à l'interruption du traitement par le meloxicam.

Méthotrexate : 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. *In vitro*, le méthotrexate n'a pas déplacé le meloxicam de ses sites de liaison au sérum humain.

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 AINS pourrait intensifier la toxicité hématologique du méthotrexate.

L'administration concomitante d'un médicament possiblement myélotoxique, comme le méthotrexate, semble prédisposer à la cytopénie.

Les AINS peuvent réduire la sécrétion tubulaire de méthotrexate et, par conséquent, accroître la concentration plasmatique de méthotrexate. Pour cette raison, chez les patients qui reçoivent des doses élevées de méthotrexate (plus de 15 mg/semaine), l'utilisation concomitante d'AINS n'est pas recommandée. 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 entravée.

Contraceptifs par voie orale

Il n'existe aucune donnée sur les interactions médicamenteuses entre le meloxicam et les contraceptifs par voie orale. Une réduction de l'efficacité des dispositifs intra-utérins a été rapportée avec des AINS, mais n'a pas été confirmée.

Hypoglycémiantes par voie orale

Une interaction entre les hypoglycémiantes oraux et certains AINS a été observée, mais il n'existe aucune donnée sur l'interaction relative à l'administration concomitante de ces agents et du meloxicam.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) :

L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Appareil gastro-intestinal).

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. Par conséquent, 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, la dose initiale devrait être de 7,5 mg, une fois par jour.

La dose quotidienne maximale recommandée des comprimés d'ACT MELOXICAM (meloxicam) est de 15 mg.

Posologie recommandée et modification posologique

L'administration d'ACT MELOXICAM est réservée aux adultes de plus de 18 ans. ACT 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 : 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.

ACT 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.

Aucune réduction de dose n'est nécessaire chez les patients souffrant de cirrhose du foie stable du point de vue clinique.

L'administration d'ACT 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 15 mL/min ou 0,25 mL/s).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave sous dialyse, la dose ne devrait pas dépasser 7,5 mg/jour.

ACT MELOXICAM est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou de maladie rénale en évolution.

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.

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

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

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.

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 (PGE₂). 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 PGE₂, alors que l'indométhacine a diminué l'élimination urinaire de la PGE₂ 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 PGE₂ 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.

Pharmacodynamique

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

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

Paramètres pharmacocinétiques (% CV)		État stationnaire						Dose unique			
		Hommes adultes sains (nourris) ²		Hommes âgés (nourris) ²		Femmes âgées (nourries) ²		Insuffisance rénale (à jeun)		Insuffisance hépatique (à jeun)	
		15 mg ³		15 mg		15 mg		15 mg		15 mg	
N		24		5		8		12		12	
C_{max}	[$\mu\text{g/mL}$]	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
V_z/f^4	[L]	10	-36	15	-42	10	-30	26	-44	14	-29

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

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 (≥ 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 (≥ 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 ($CrCL > 15$ mL/min ou $> 0,25$ mL/s). Les patients souffrant d'insuffisance rénale grave n'ont pas fait l'objet d'études adéquates. L'administration d'ACT MELOXICAM chez des sujets atteints d'insuffisance rénale grave n'est pas recommandée (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Maladie rénale avancée).

En présence d'insuffisance rénale terminale, l'augmentation du volume de distribution pourrait entraîner des concentrations de meloxicam libre plus élevées; la dose quotidienne de 7,5 mg ne doit pas être dépassée.

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 à 7,5 mg et 15 mg

7,5 mg: Comprimé jaune pâle, rond, à bords biseautés, biconvexe, portant l'inscription « > » sur une face et « ML » sur l'autre face, contenant 7,5 mg de meloxicam;

7,5

15 mg: Comprimé jaune pâle, rond, à bords biseautés, convexe, portant l'inscription « > » sur une face et « ML » sur l'autre face, contenant 15 mg de meloxicam;

15

Chacune des teneurs ci-dessus est disponibles dans des plaquettes alvéolées thermoformées de PVC/PE/PVDC en papier d'aluminium, dans des boîtes de 30 comprimés (3 x 10 comprimés) et dans des flacons en PEHD de 100 ou 500 comprimés.

Chaque comprimé contient 7,5 mg ou 15 mg de meloxicam

Ingrédients non médicinaux : silice sublimée, crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, citrate de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

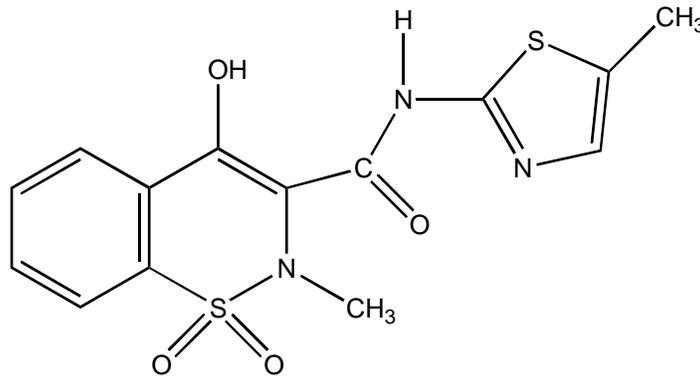
Nom propre : Meloxicam BP

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

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

Masse moléculaire : 351,4 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le meloxicam est une poudre cristalline de couleur jaune pâle à jaune. Il est soluble dans le chloroforme, l'acide acétique, pratiquement insoluble dans l'eau. Le meloxicam a une valeur de pKa égale à 4,08.

ESSAIS CLINIQUES

Une étude croisée randomisée avec inversion de traitement visant à comparer la biodisponibilité d'une seule dose d'un comprimé ACT MELOXICAM à 7,5 mg et d'un comprimé Mobicox[®] à 7,5 mg a été effectuée auprès d'hommes volontaires en bonne santé à jeun. Sur les vingt-quatre (24) plus deux (2) sujets masculins en bonne santé qui ont été inclus dans l'étude, 24 ont terminé l'étude avec inversion de traitement et les résultats de 24 sujets sont pris en compte dans l'analyse statistique. Le tableau ci-dessous résume les résultats concernant la biodisponibilité.

Tableau – 4 Tableau synthétisant les données comparatives de biodisponibilité, Étude à jeun (1 x 7,5 mg)

Meloxicam (1 x 7,5 mg) À partir de valeurs mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Comprimés de meloxicam à 7,5 mg	Comprimés Mobicox™* à 7,5 mg	Rapport (%) des moyennes géométriques selon les moindres carrés	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•hr/mL)	17235,9 17789,1 (27,8)	16927,0 17334,8 (23,6)	101,82	98,40 – 105,37
ASC _∞ (ng•hr/mL)	19306,7 20495,3 (41,5)	18617,2 19325,1 (30,6)	103,70	99,10 – 108,52
C _{MAX} (ng/mL)	709,3 717,1 (15,3)	669,9 679,3 (16,9)	105,87	99,40 – 112,76
T _{MAX} ** (h)	4,50 (2,00 – 6,00)	4,50 (3,00 – 5,00)		
T _{1/2} *** (h)	20,75 (46,4)	19,07 (29,0)		

* Le produit de référence, Mobicox™ (meloxicam) sous forme de comprimés à 7,5 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.) a été acheté au Canada.

** Le paramètre T_{max} est exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

*** Le paramètre T_{1/2} est représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

Une étude croisée randomisée avec inversion de traitement visant à comparer la biodisponibilité d'une seule dose d'un comprimé ACT MELOXICAM à 15 mg et d'un comprimé Mobicox® à 15 mg a été effectuée auprès d'hommes volontaires en bonne santé à jeun. Sur les vingt-quatre (24) plus deux (2) sujets masculins en bonne santé qui ont été inclus dans l'étude, 23 ont terminé l'étude avec inversion de traitement et les résultats de 23 sujets sont pris en compte dans l'analyse statistique. Le tableau ci-dessous résume les résultats concernant la biodisponibilité.

Tableau – 5 Tableau synthétisant les données comparatives de biodisponibilité, Étude à jeun (1 x 15 mg)

Meloxicam (1 x 15 mg) À partir de valeurs mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Meloxicam Comprimés à 15 mg :	Mobicox™* à 15 mg	Rapport (%) des moyennes géométrique s selon les moindres carrés	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•hr/mL)	33736,1 34928,0 (25,1)	31163,5 32478,6 (27,3)	108,26	104,04 – 112,64
ASC _∞ (ng•hr/mL)	36528,3 38050,2 (27,6)	34531,7 36583,9 (33,7)	105,78	101,33 – 110,42
C _{MAX} (ng/mL)	1559,0 1597,5 (22,3)	1249,7 1294,1 (22,8)	124,75	116,07 – 134,09
T _{MAX} ** (h)	4,50 (2,00 – 12,00)	5,00 (3,00 – 12,00)		
T _{1/2} *** (h)	17,66 (20,4)	19,61 (31,5)		

* Le produit de référence, Mobicox™ (meloxicam) sous forme de comprimés à 15 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.) a été acheté au Canada.

** Le paramètre T_{max} est exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

*** Le paramètre T_{1/2} est représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

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 6 - 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
Étude Clinique sur l'arthrose					
107.181	Étude multicentrique, à double insu	3,75 mg/jour, 7,5 mg/jour et 15 mg/jour, par	774	62 – 64 ans	506 femmes, 268 hommes

	et double placebo, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	voie orale, 12 semaines, diclofénac, 100 mg, placebo			
--	--	--	--	--	--

Étude clinique sur la polyarthrite rhumatoïde

107.183	Étude multicentrique, à double insu et double placebo, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	7,5 mg/jour, 15 mg/jour et 22,5 mg/jour, 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 7 – Résultats des études sur l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde

Étude n°	Critère(s) d'évaluation primaire(s)	Résultats relatifs à l'efficacité
----------	-------------------------------------	-----------------------------------

Étude clinique sur l'arthrose

107.181	<ul style="list-style-type: none"> Évaluation globale de la maladie par l'investigateur Évaluation globale de la maladie du patient Évaluation globale de la douleur par le patient Résultat à l'index WOMAC (<i>Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis</i>) 	Le meloxicam à 15 mg et 7,5 mg était significativement et statistiquement supérieur au placebo.
---------	--	---

Étude clinique sur la polyarthrite rhumatoïde

107.183	<ul style="list-style-type: none"> Nombre d'articulations douloureuses ou sensibles sur 28 articulations principales Nombre d'articulations enflées sur 28 articulations principales Évaluation globale de la maladie du patient Évaluation globale de la maladie par l'investigateur Évaluation de la douleur par le patient 	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 DL₅₀ 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 tératogénéicité 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.

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 le 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 ténoxicam.

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, Ghazlan 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 pharmacokinetics 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 cyclooxygenase- 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® (comprimé) 7,5 mg et 15,0 mg. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. Numéro de contrôle de la présentation : 148640. Date de révision: October 21, 2011.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**Pr ACT MELOXICAM
Comprimés de Meloxicam, BP**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ACT MELOXICAM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ACT MELOXICAM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

ACT 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.

Les effets de ce médicament :

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament
NE PRENEZ PAS ACT 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 ACT 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 qu'ACT 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.

ACT 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 sublimée, crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, 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 qu'ACT 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 :

- souffrez d'hypertension;
- souffrez d'hypercholestérolémie;
- souffrez de diabète ou suivez un régime à faible teneur en sucre;
- suivez un régime spécial, comme un régime à faible teneur en sodium;
- souffrez d'athérosclérose (accumulation de plaque dans les parois des artères);

- avez une mauvaise circulation dans les extrémités (mains et pieds);
- fumez ou avez déjà fumé;
- souffrez de maladie rénale ou de troubles urinaires;
- souffrez de maladie hépatique;
- avez des antécédents d'ulcères ou de saignement au niveau de l'estomac ou des intestins;
- avez déjà eu un saignement dans le cerveau;
- avez des troubles hémorragiques;
- avez des antécédents d'ulcères ou de saignement au niveau de l'estomac ou des intestins;
- avez déjà eu un saignement dans le cerveau;
- avez des troubles hémorragiques;
- avez des antécédents familiaux d'allergie à des médicaments anti-inflammatoires (tels que : acide acétylsalicylique (AAS), célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, acide méfénamique, meloxicam, nabumétone, naproxen, oxaprozine, piroxicam, rofécoxib, sulindac, ténoxycam, acide tiaprofénique, tolmétine, ou valdécoxib (cette liste n'est PAS complète));
- ou un membre de votre famille avez déjà souffert d'asthme, de polypes nasaux, d'une inflammation des sinus prolongée (sinusite chronique) ou d'urticaire chronique;
- avez une 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 d'ACT MELOXICAM n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent devenir enceintes. L'interruption du traitement par ACT 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, comme 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,
- Antihypertenseurs:

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme par exemple l'énalapril, le lisinopril, le périndopril, le ramipril
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), comme par exemple le candésartan, l'irbesartan, le losartan, le valsartan;
- Anticoagulants, comme par exemple la warfarine, l'AAS, le clopidogrel;
- Cholestyramine;
- Cimétidine;
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes), comme par exemple la prednisone;
- Cyclosporine;
- Digoxine;
- Diurétiques, comme par exemple le furosémide, l'hydrochlorothiazide;
- Lithium;
- Méthotrexate;
- Contraceptifs par voie orale ou 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 ACT MELOXICAM. Ne prenez que la quantité d'AAS prescrite par votre médecin. Pris ensemble, ACT MELOXICAM et l'AAS augmentent le risque de malaise ou de dommage à l'estomac comparativement à la prise d'ACT MELOXICAM seul. Ne prenez de l'AAS que sur indication de votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE 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 ACT 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 ACT 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 d'ACT MELOXICAM peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Omission de dose :

Vous devriez prendre ACT 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.

Surdose :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

ACT 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.

ACT 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 ACT MELOXICAM, vous ne devriez PAS conduire ni opérer de la machinerie.

ACT 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 :

- faible numération des globules rouges (anémie), baisse du nombre de certains globules blancs (leucopénie), faible numération des plaquettes (thrombocytopénie) et cytopénie (carence de certains éléments cellulaires du sang) si ce médicament est pris avec des médicaments comme le méthotrexate;
- somnolence et maux de tête;
- écoulement oculaire avec démangeaisons et paupières croutées, yeux enflés et larmoyants;
- douleur buccale, ulcères dans la bouche et boutons de fièvre (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 de malaise à l'estomac ou rots après un repas et indigestion, constipation et flatulence;
- diarrhée;
- anomalies aux épreuves de la fonction hépatique (p. ex., élévation des transaminases ou de la bilirubine) et aux épreuves de la fonction rénale (reins) (p. ex., élévation de la créatinine sérique et/ou de l'urée sérique);
- démangeaisons, rougeur de la peau, éruptions cutanées, urticaire, réactions cutanées graves (érythème polymorphe);
- chevilles enflées (oedème);
- incapacité à devenir enceinte, ovulation retardée.

ACT 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 : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	CESSEZ de prendre ACT MELOXICAM. sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.	CESSEZ de prendre ACT 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		√
Décoloration jaunâtre de la peau ou des yeux avec ou sans démangeaisons cutanées		√
Malaise, fatigue, perte d'appétit		√
Maux de tête, raideur au niveau du cou		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	CESSEZ de prendre ACT MELOXICAM. sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.	CESSEZ de prendre ACT MELOXICAM et consultez votre médecin ou votre pharmacien.
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 exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ACT MELOXICAM, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le médicament à la température de la pièce (15 à 30 °C). Entreposez 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.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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 :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- 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^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Actavis Pharma Company, au : 1-866-254-6111.

Ce document a été préparé par:
Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga, ON
Canada, L5N 6J5

Dernière révision : 26 février 2015