

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-MELOXICAM

Comprimés de meloxicam

7,5 mg et 15 mg

Norme Apotex

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, (Ontario)
M9L 1T9

Date de préparation :
03 février 2004

Date de révision :
25 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274891

Table des matières

| | |
|---|---------------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 17 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 25 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 33 |
| SURDOSAGE..... | 34 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 35 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 40 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 40 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 41 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 41 |
| ÉTUDES CLINIQUES | 41 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 45 |
| TOXICOLOGIE | 45 |
| RÉFÉRENCES | 46 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 49 |

PrAPO-MELOXICAM
Comprimés de meloxicam

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Tous les ingrédients non médicamenteux |
|-----------------------|------------------------------------|---|
| Orale | Comprimés à 7,5 mg et à 15 mg | bicarbonate de sodium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-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).

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

APO-MELOXICAM, en tant qu'AINS, peut uniquement soulager les symptômes et réduire l'inflammation tant 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. APO-MELOXICAM est CONTRE – INDIQUÉ dans cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

APO-MELOXICAM est contre-indiqué :

- dans le contexte périopératoire du pontage coronarien. Bien que meloxicam n'ait PAS fait l'objet d'études auprès de cette population de patients, l'évaluation d'un AINS inhibant de façon sélective la COX-2 dans ce contexte a révélé une incidence accrue de manifestations cardiovasculaires/thromboemboliques, d'infections chirurgicales profondes et de complications de plaie sternale.
- pendant le troisième trimestre de grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de la parturition prolongée.
- 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'œdème 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 / gastroduodénale en évolution ou récente, d'hémorragie gastro-intestinale en évolution ;
- chez les personnes souffrant d'hémorragie vasculaire cérébrale ou d'autres troubles hémorragiques ;
- chez les personnes souffrant de maladies intestinales inflammatoires (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) ;
- chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique grave ou de maladie hépatique en évolution ;
- chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou d'une aggravation de la maladie rénale (la fonction rénale des patients souffrant d'insuffisance rénale moins grave pourrait se détériorer à l'administration d'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 hydroélectrolytique*) ;
- 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

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

L'APO-MELOXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue de manifestations indésirables cardiovasculaires (telles qu'infarctus du myocarde, AVC 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 l'APO-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 vasculaire cérébrale (incluant, mais ne se limitant PAS à un AVC, des ischémies cérébrales transitoires et/ou une amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).

L'utilisation d'AINS, tels que l'APO-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 hydroélectrolytique).

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

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

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

Risque pendant la grossesse : APO-MELOXICAM doit être prescrit avec prudence au cours des premier et deuxième trimestres de grossesse. L'utilisation d'AINS au environ de 20 semaines de gestation ou plus tard peut causer un dysfonctionnement rénal fœtal entraînant une insuffisance ou une défaillance rénale néonatale avec oligohydramnios (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'utilisation d'APO-MELOXICAM est contre-indiqué

pendant le troisième trimestre en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (parturition prolongée) (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Généralités

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

Les comprimés d'APO-MELOXICAM dosés à 7,5 mg contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares, tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Les comprimés d'APO-MELOXICAM dosés à 15 mg contiennent du lactose par dose quotidienne maximale recommandée. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares, tels qu'une intolérance au galactose, un déficit 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

APO-MELOXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue de manifestations indésirables cardiovasculaires (telles qu'infarctus du myocarde, AVC 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 l'on prescrit APO-MELOXICAM à des patients

présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, vasculaires cérébrales ou rénales, telles que (liste INCOMPLÈTE) :

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

L'utilisation d'AINS, tels que l'APO-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 au APO-MELOXICAM.

L'utilisation d'AINS, tels que l'APO-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 d'amoindrir 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 :

L'APO-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 l'exacerbation des maladies répondant 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, une inflammation, une perforation, une obstruction gastroduodénale / duodénale et une hémorragie gastro-intestinale, peut survenir en tout temps, avec ou sans symptôme, chez les patients traités par des AINS, tels que l'APO-MELOXICAM. Des problèmes bénins de l'appareil gastro-intestinal supérieur, tels qu'une dyspepsie, surviennent couramment et peuvent survenir en tout temps. Les médecins devraient vérifier l'apparition d'ulcères et d'hémorragie chez les patients recevant APO-

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 débilisés et, par conséquent, des précautions particulières devraient être prises lorsqu'on traite cette population. **Afin d'amoinrir 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 APO-MELOXICAM pour 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 importante 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 observations sont toujours valables, correspondant ainsi à un risque accru 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 l'on prescrit APO-MELOXICAM 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'hémorragies gastro-intestinales comprennent : une infection par *Helicobacter pylori*, un âge avancé, l'utilisation prolongée d'AINS, l'abus d'alcool, le tabagisme, un état de santé général précaire 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'APO-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 donnée probante définitive indiquant que l'administration concomitante d'antagonistes du récepteur H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides permet soit de prévenir l'occurrence de manifestations indésirables gastro-intestinales soit de poursuivre le traitement

lorsque ces réactions indésirables se manifestent.

Appareil génito-urinaire

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

En cas d'apparition de symptômes urinaires, et ce, en l'absence d'une autre explication possible, l'administration d'APO-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 nuisent à la fonction plaquettaire à divers degrés ; les patients pouvant être affectés négativement par un tel effet, tels que ceux recevant des anticoagulants ou souffrant d'hémophilie ou de troubles plaquettaires, devraient être surveillés de près lorsque APO-MELOXICAM est administré.

Anticoagulants :

On devrait faire preuve de précautions 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 d'APO-MELOXICAM et la warfarine nécessite une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Même lorsque le RIN se situe à l'intérieur de la marge thérapeutique, 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 d'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 des maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex., AAS) ne devraient PAS être interrompus. Il existe des données indiquant 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 d'APO-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 graves 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. Si les patients recevant un traitement prolongé par des AINS, y compris APO-MELOXICAM, présentent des signes ou des symptômes d'anémie ou de perte de sang, il faut vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématocrite.

L'incidence de l'anémie attribuable au traitement est supérieure à 1 %. L'incidence d'anomalies au niveau de la numération globulaire (y compris la différentielle leucocytaire), de leucopénie et de 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 d'une cytopénie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme pour d'autres AINS, des élévations aux limites de la normale des valeurs d'enzymes hépatiques (SGOT, SGPT, phosphatase alcaline) peuvent survenir chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent évoluer, demeurer essentiellement inchangées, ou disparaître avec la poursuite du traitement. Des élévations notables du SGPT ou du SGOT (à 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'évolution vers une réaction hépatique plus grave durant l'administration d'APO-MELOXICAM. Des cas de réactions hépatiques graves, dont l'ictère et l'hépatite grave aiguë, la nécrose hépatique ou l'insuffisance hépatique, dont certaines ont été mortelles, ont été signalés avec d'autres AINS.

Bien que ces réactions soient rares, si les résultats anormaux aux tests hépatiques persistent ou s'amplifient, 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, associée à une éruption cutanée, etc.) surviennent, l'administration d'APO-MELOXICAM devrait être interrompue.

S'il est nécessaire de prescrire APO-MELOXICAM en présence d'une dysfonction hépatique, l'administration du médicament doit se faire sous étroite surveillance.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes :

Comme avec les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes sont survenues chez des patients n'ayant apparemment 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 chez des patients recevant un traitement par meloxicam. APO-MELOXICAM ne devrait PAS être administré aux patients présentant la triade AAS. Ce syndrome 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 :

L'APO-MELOXICAM ne devrait PAS être administré aux patients présentant un syndrome d'intolérance à l'AAS complet ou partiel (rhinosinusite, 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 présenter de réactions indésirables (voir CONTRE-INDICATIONS).

Sensibilité croisée :

Les patients présentant une sensibilité à un des AINS pourraient également en présenter une 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, APO-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 ou obnubilation) ont été observés. Les patients souffrant de troubles auto-immuns (lupus érythémateux aigu disséminé, collagénoses, etc.) semblent être prédisposés. Par conséquent, le médecin doit vérifier l'apparition de cette complication chez ces patients.

Neurologie

Certains patients peuvent ressentir une somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, un acouphène, une perte d'audition, 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.

Ophthalmologie

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

Considérations peropératoires

Voir CONTRE-INDICATIONS — Pontage aortocoronarien.

Psychiatrie

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Neurologie.

Appareil rénal

L'administration à long terme d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose médullaire rénale et d'autres pathologies rénales. 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 liée à l'utilisation d'AINS est observée chez des patients ayant des antécédents d'affections prérénales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou de la volémie. Dans ces cas, les prostaglandines rénales aident à maintenir la perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse des prostaglandines entraînant une insuffisance rénale. Les patients courant le risque le plus élevé de présenter cette réaction sont ceux présentant une insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les patients suivant une régime alimentaire à teneur réduite en sel, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose, d'insuffisance 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, des diurétiques et les patients âgés. Une insuffisance rénale grave ou possiblement mortelle a été rapportée chez des patients dont la fonction rénale était normale ou compromise à la suite d'un traitement de courte durée par des AINS. Même les patients à risque élevé en mesure de tolérer un AINS dans des situations stables peuvent voir leur état s'aggraver au cours de périodes de stress additionnel (p. ex., déshydratation liée à une gastro-entérite). L'interruption du traitement par les AINS est généralement suivie d'un retour à l'état précédant le traitement.

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

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on commence à administrer des AINS, tels qu'APO-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 légère 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 hydroélectrolytique :

L'utilisation d'AINS, tels qu'APO-MELOXICAM, peut favoriser, en fonction de la dose administrée, la rétention de sel, ce qui peut entraîner une rétention liquidienne 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 APO-MELOXICAM est prescrit à des patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, une fonction cardiaque compromise, de l'hypertension, un âge avancé où souffrant de maladies les prédisposant à la rétention liquidienne. Une surveillance clinique est recommandée pour les patients à risque élevé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Effets cardiovasculaires).

L'utilisation d'AINS, tels qu'APO-MELOXICAM, peut faire augmenter le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients souffrant de diabète sucré, d'insuffisance rénale, les patients âgés ou recevant un traitement concomitant par des bloqueurs des récepteurs adrénergiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la 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 d'APO-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 APO-MELOXICAM en association avec du

pemetrexed (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Appareil respiratoire

L'asthme provoqué par l'AAS est l'indication peu courante, mais très importante, d'une 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 d'APO-MELOXICAM, et de tout autre médicament qui inhibe la synthèse de cyclo-oxygénase / de prostaglandines, peut nuire à la fertilité et n'est donc pas recommandée chez les femmes tentant de concevoir un enfant. Par conséquent, l'interruption du traitement par APO-MELOXICAM devrait être considérée chez les femmes ayant de la difficulté à concevoir un enfant ou qui se soumettent à des examens pour infertilité.

Peau

Réactions cutanées graves : l'utilisation de certain AINS, comme APO-MELOXICAM, a été associée à de rares cas, après la commercialisation, de réactions cutanées graves, fatales ou potentiellement mortelles, notamment :

- réaction des drogues avec l'éosinophilie et les symptômes systémique (DRESS)
- syndrome de Stevens-Johnson,
- nécrolyse épidermique toxique,
- dermatite exfoliatrice et
- érythème polymorphe.

Les patients semblent être plus exposés à ces événements au début du traitement, l'apparition des cas se produisant généralement au cours du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent causal est arrêté et qu'un traitement approprié est instauré. Il est important d'aviser les patients d'interrompre leur AINS à la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Ils doivent contacter immédiatement leur médecin pour une évaluation et des conseils, notamment sur les traitements à interrompre.

Le DRESS se manifeste généralement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, une éruption cutanée, une lymphadénopathie et/ou un gonflement du visage. D'autres manifestations cliniques peuvent inclure une hépatite, une néphrite, des anomalies hématologiques, une myocardite ou une myosite. Parfois, les symptômes du DRESS peuvent ressembler à une infection virale aiguë, et une éosinophilie est souvent présente. Comme ce trouble est variable dans sa présentation, d'autres systèmes d'organes non mentionnés ici peuvent être impliqués. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, telles que la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes même si l'éruption cutanée n'est pas évidente.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'administration d'APO-MELOXICAM est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de grossesse en raison des risques possibles de la fermeture prématurée du canal artériel et une potentielle parturition prolongée (voir TOXICOLOGIE). APO-MELOXICAM doit être prescrit avec prudence au cours des premier et deuxième trimestres de grossesse, en particulier du milieu à la fin du deuxième trimestre de grossesse (début à environ 20 semaines) en raison d'un possible dysfonctionnement rénal fœtal avec oligohydramnios et, dans certains cas, une insuffisance ou une défaillance rénale néonatale.

Des études publiées et des rapports après la commercialisation décrivent l'utilisation d'AINS chez la mère, environ à 20 semaines de gestation ou plus tard dans la grossesse, est associé à un dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et, dans certains cas, à une insuffisance ou à une défaillance rénale néonatale. Il a été démontré que les AINS entraînaient une réduction significative de la production d'urine du fœtus réduisant le volume du liquide amniotique. Un nombre limité de cas ont été rapporté lors d'utilisation d'AINS chez la mère de dysfonctionnement rénal néonatal et d'insuffisance rénale sans oligohydramnios, dont certains étaient irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces effets indésirables sont observés, en moyenne, après plusieurs jours ou semaines de traitement, bien qu'un oligohydramnios ait été fréquemment signalé dès 48 heures après le début l'introduction du AINS. Les complications d'un oligohydramnios prolongé peuvent par exemple inclure des contractures des membres et un retard de la maturation du poumon. Des procédures invasives telles que un échange de transfusion ou une dialyse ont été nécessaires dans des cas d'altération de la fonction rénale néonatale rapporte après la commercialisation

Si, après un examen attentif du rapport bénéfice-risque, il est jugé nécessaire d'administrer un traitement AINS entre le milieu (début à environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre de grossesse. L'utilisation doit être limitée à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. Il est également recommandé d'envisager une surveillance échographique du liquide amniotique si le traitement par l'APO-MELOXICAM se prolonge au-delà de 48 heures et d'interrompre le traitement des AINS en cas d'oligohydramnios, suivi d'un suivi médical approprié.

Chez l'animal, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la létalité embryo-fœtale. En outre, des incidences accrues de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, ont été signalées chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut entraver la grossesse et/ou le développement embryofœtal. 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.

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

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

L'administration du meloxicam peut affecter la fertilité et n'est donc pas recommandée chez les femmes désirant devenir enceintes. L'utilisation du meloxicam peut retarder l'ovulation. Par conséquent, on devrait considérer interrompre le traitement par APO-MELOXICAM chez les femmes ayant de la difficulté à devenir enceintes ou qui se soumettent à des examens pour infertilité.

Voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE.

Femmes qui allaitent :

L'administration d'APO-MELOXICAM est CONTRE-INDIQUÉE chez les femmes qui allaitent.

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

Enfants (< 18 ans) :

Voir CONTRE-INDICATIONS.

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

Personnes âgées (65 ans) :

Les patients âgés de plus de 65 ans (ci-après appelés patients âgés) et frêles ou affaiblis sont plus susceptibles aux diverses réactions indésirables liées 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 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 d'APO-MELOXICAM. Cette liste n'est pas complète.

Tests de laboratoire :

- Kaliémie (fonction rénale, hyperkaliémie)
- RIN/effets des anticoagulants (prescription concomitante d'anticoagulants oraux)
- Transaminases sériques et autres tests de la fonction hépatique
- Paramètres d'évaluation de la fonction rénale, tels que créatininémie et urée sérique (dans le cas de prescription concomitante de méthotrexate, de diurétiques, de cyclosporine, d'IECA ou d'IRA et chez les patients sensibles en ce qui a trait aux effets rénaux du meloxicam [insuffisance rénale ou déshydratation])
- Lithémie (dans le cas de prescription concomitante de lithium)
- Numération globulaire, y compris la différentielle leucocytaire (dans le cas de prescription concomitante de méthotrexate)

Surveillance :

- Patients présentant des symptômes gastro-intestinaux
- Patients recevant des anticoagulants oraux (voir ci-haut)
- Tension artérielle (dans le cas de prescription concomitante d'antihypertenseurs et chez les patients sensibles présentant une rétention liquidienne)
- Examens ophtalmologiques périodiques (patients recevant un traitement prolongé)

Grossesse : Il est recommandé de surveiller étroitement le volume du liquide amniotique chez les femmes enceintes, si l'APO-MELOXICAM est administré entre le milieu (environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre, car l'APO-MELOXICAM peut entraîner une réduction du volume du liquide amniotique, voire un oligohydramnios (voir Populations particulières). L'APO-MELOXICAM est contre-indiqué au troisième trimestre de grossesse.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets médicamenteux indésirables

L'information nécessaire pour compiler les données suivantes est tirée d'études cliniques menées auprès de 14 325 patients ayant reçu des doses quotidiennes orales de 7,5 et de 15 mg de meloxicam sous forme de comprimés ou de capsules. Dans le cadre de ces études cliniques, les indications suivantes ont été évaluées : arthrose et polyarthrite rhumatoïde (indications approuvées) ; spondylarthrite 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, nausées, douleur abdominale, diarrhée |
| Peau et phanères : | 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 hydroélectrolytique) ;
- 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, étourdissements (*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 fréquences des effets indésirables qui sont observées peuvent ne pas refléter les fréquences observées en pratique et ne doivent pas être comparées aux fréquences observées dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables médicamenteux qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des fréquences.

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

Tableau 1 : Effets médicamenteux indésirables dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo et médicament actif portant l'arthrose (107.181) rapportés à une incidence $\geq 1\%$ avec tout traitement - terme préféré

| Classe d'organe du système MedDRA Terme préféré MedDRA | Traitement à la survenue de la manifestation | | | | | | | | | | | |
|--|--|------|-------------------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|-------------------|-------|-------|-------|
| | Placebo | | Meloxicam 3,75 mg | | Meloxicam 7,5 mg | | Meloxicam 15 mg | | Diclofénac 100 mg | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Données sommaires | | | | | | | | | | | | |
| Total traités | 157 | 100 | 154 | 100,0 | 154 | 100,0 | 156 | 100,0 | 153 | 100,0 | 774 | 100,0 |
| 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 |
| Acouphènes | 1 | 0,6 | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 4 | 0,5 |
| Troubles gastro-intestinaux | 15 | 9,6 | 19 | 12,3 | 21 | 13,6 | 14 | 9,0 | 22 | 14,4 | 91 | 11,8 |
| Douleur abdominale | 3 | 1,9 | 2 | 1,3 | 2 | 1,3 | 3 | 1,9 | 2 | 1,3 | 12 | 1,6 |
| Constipation | 3 | 1,9 | 1 | 0,6 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 4 | 2,6 | 10 | 1,3 |
| Diarrhée | 4 | 2,5 | 1 | 0,6 | 8 | 5,2 | 2 | 1,3 | 4 | 2,6 | 19 | 2,5 |
| Sécheresse de la bouche | 0 | 0,0 | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 3 | 0,4 |
| Dyspepsie | 5 | 3,2 | 6 | 3,9 | 5 | 3,2 | 6 | 3,8 | 6 | 3,9 | 28 | 3,6 |
| Flatulences | 5 | 3,2 | 5 | 3,2 | 4 | 2,6 | 3 | 1,9 | 4 | 2,6 | 21 | 2,7 |

| Classe d'organe du système MedDRA Terme préférentiel 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 | % |
| Reflux gastro- œsophagien pathologique 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 point d'administration | 4 | 2,5 | 3 | 1,9 | 4 | 2,6 | 5 | 3,2 | 4 | 2,6 | 20 | 2,6 |
| Œdème gravitationnel | 1 | 0,6 | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 1 | 0,7 | 5 | 0,6 |
| Œdème périphérique | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,6 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 3 | 0,4 |
| Troubles du métabolisme et alimentaires | 2 | 1,3 | 1 | 0,6 | 2 | 1,3 | 2 | 1,3 | 1 | 0,7 | 8 | 1,0 |
| Augmentation de l'appétit | 1 | 0,6 | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 4 | 0,5 |
| Troubles musculo- squelettiques et du tissu conjonctif | 2 | 1,3 | 4 | 2,6 | 1 | 0,6 | 2 | 1,3 | 1 | 0,7 | 10 | 1,3 |
| Arthralgie | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 1 | 0,6 | 1 | 0,7 | 4 | 0,5 |
| Troubles du système nerveux | 9 | 5,7 | 9 | 5,8 | 5 | 3,2 | 5 | 3,2 | 5 | 3,3 | 33 | 4,3 |
| Étourdissements | 3 | 1,9 | 3 | 1,9 | 1 | 0,6 | 2 | 1,3 | 1 | 0,7 | 10 | 1,3 |
| Céphalée | 6 | 3,8 | 4 | 2,6 | 1 | 0,6 | 1 | 0,6 | 3 | 2,0 | 15 | 1,9 |
| Troubles du tissu cutané et sous- cutané | 2 | 1,3 | 3 | 1,9 | 4 | 2,6 | 5 | 3,2 | 2 | 1,3 | 16 | 2,1 |
| Hyperhidrose | 0 | 0,0 | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 3 | 0,4 |
| Éruptions cutanées | 1 | 0,6 | 1 | 0,6 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 4 | 0,5 |
| Troubles vasculaires | 2 | 1,3 | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 1 | 0,7 | 6 | 0,8 |
| Hypertension | 2 | 1,3 | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 4 | 0,5 |

Les effets médicamenteux indésirables survenus à une fréquence $\geq 1\%$ dans une étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo et médicament actif de 12 semaines portant sur la polyarthrite rhumatoïde (Étude 107.183) sont présentés au Tableau 2. Le diclofénac a été utilisé comme agent de comparaison à raison de 150 mg/jour (n = 182).

Tableau 2 : Effets médicamenteux indésirables dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo et médicament actif portant 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 | | | | | | | | | | | | |
| Total traités | 178 | 100,0 | 176 | 100,0 | 185 | 100,0 | 177 | 100,0 | 182 | 100,0 | 898 | 100,0 |
| Total avec manifestation indésirable | 34 | 19,1 | 38 | 21,6 | 38 | 20,5 | 31 | 17,5 | 40 | 22,0 | 181 | 20,2 |
| Troubles hématologiques 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 |
| Acouphènes | 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 |
| Flatulences | 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 |
| Méléna | 0 | 0,0 | 2 | 1,1 | 1 | 0,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 0,3 |
| Ulcération buccale | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 4 | 2,3 | 0 | 0,0 | 4 | 0,4 |
| Nausées | 4 | 2,2 | 7 | 4,0 | 7 | 3,8 | 1 | 0,6 | 3 | 1,6 | 22 | 2,4 |
| Vomissements | 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 | 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 | % |
| hépatobiliaires | | | | | | | | | | | | |
| Fonction hépatique anormale | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,6 | 2 | 1,1 | 3 | 0,3 |
| Investigations | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 2 | 1,1 | 3 | 1,7 | 2 | 1,1 | 8 | 0,9 |
| Taux élevé d'urée | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 | 1 | 0,6 | 2 | 1,1 | 4 | 0,4 |
| Clairance rénale de la créatinine réduite | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 | 2 | 1,1 | 0 | 0,0 | 3 | 0,3 |
| Troubles du système nerveux | 8 | 4,5 | 8 | 4,5 | 4 | 2,2 | 2 | 1,1 | 7 | 3,8 | 29 | 3,2 |
| Étourdissements | 4 | 2,2 | 4 | 2,3 | 1 | 0,5 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 | 10 | 1,1 |
| Céphalée | 6 | 3,4 | 2 | 1,1 | 3 | 1,6 | 0 | 0,0 | 4 | 2,2 | 15 | 1,7 |
| Somnolence | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,6 | 2 | 1,1 | 3 | 0,3 |
| Troubles psychiatriques | 0 | 0,0 | 2 | 1,1 | 1 | 0,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 0,3 |
| Insomnie | 0 | 0,0 | 2 | 1,1 | 1 | 0,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 0,3 |
| Troubles du tissu cutané et sous-cutané | 2 | 1,1 | 8 | 4,5 | 5 | 2,7 | 2 | 1,1 | 3 | 1,6 | 20 | 2,2 |
| Hyperhidrose | 0 | 0,0 | 2 | 1,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 0,2 |
| Éruption cutanée | 1 | 0,6 | 2 | 1,1 | 5 | 2,7 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 | 9 | 1,0 |
| Éruption érythémateuse | 0 | 0,0 | 2 | 1,1 | 0 | 0,0 | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 3 | 0,3 |
| Troubles vasculaires | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 | 1 | 0,6 | 2 | 1,1 | 5 | 0,6 |
| Hypertension | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 | 1 | 0,6 | 2 | 1,1 | 5 | 0,6 |

Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables médicamenteux de toutes causes confondues rapportés ci-dessous sont survenus chez < 1 % des patients recevant du 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); spondylarthrite 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 cardiovasculaire :

Angine de poitrine, insuffisance cardiaque, hypertension (élévation de la tension artérielle), hypotension, infarctus du myocarde, vasculite, œdème, bouffées de chaleur.

Systèmes nerveux central et périphérique :

Convulsions, étourdissements, paresthésies, tremblements, vertiges, acouphènes, somnolence.

Appareil gastro-intestinal :

Colite, sécheresse de la bouche, ulcère duodéal, éructations, œsophagite, ulcère gastrique, gastrite, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gastro-intestinale (hémorragie gastro-intestinale occulte ou macroscopique), hématomérose, ulcère duodéal hémorragique, ulcère gastrique hémorragique, perforation gastro-intestinale, méléna, pancréatite, ulcère duodéal perforé, ulcère gastrique perforé, stomatite ulcéreuse, vomissements, constipation, flatulences, ulcère gastroduodéal.

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

Fréquence et rythme cardiaques :

Arythmie, palpitations, tachycardie.

Réactions hématologiques :

Troubles de la numération globulaire (incluant la différentielle 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.

Troubles psychiatriques :

Rêves anormaux, anxiété, augmentation de l'appétit, confusion, dépression, nervosité, somnolence.

Appareil respiratoire :

Asthme, bronchospasme, dyspnée.

Peau et annexes :

Alopécie, 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, acouphènes.

Appareil urinaire :

Albuminurie, paramètres de la fonction rénale anormaux (créatininémie élevée ou élévation des taux sériques 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 le meloxicam (1,1 %) et placebo (0,7 %). Une élévation de la numération des érythrocytes a été observée chez les patients traités par placebo (0,7 %). Une hyperkaliémie a été rapportée chez des patients traités par le 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 de la créatininémie a été observée chez des patients traités par le meloxicam (de 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.

Système nerveux central :

Confusion, désorientation, altération de l'humeur.

Réactions dermatologiques :

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

Appareil gastro-intestinal :

Hépatite, gastrite.

Appareil génito-urinaire :

Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, troubles de la miction, rétention urinaire aiguë.

Réaction hématologique :

Agranulocytose.

Réactions d'hypersensibilité :

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

Foie et système biliaire :

Ictère, insuffisance hépatique.

Troubles de l'appareil reproducteur et mammaire :

Infertilité chez les femmes, ovulation retardée.

Appareil respiratoire :

Survenue de crises d'asthme chez des personnes ayant une allergie à l'AAS ou à d'autres AINS.

Troubles de la vue :

Conjonctivite, troubles visuels, y compris une vision trouble.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Aperçu****Interactions avec le cytochrome P450 :**

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

Interactions médicament-médicament :

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

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Meloxicam | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|---|--|
| Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS | ÉC | La prise concomitante d'aspirine (1000 mg t.i.d) par des volontaires sains a eu tendance à augmenter l'ASC (10 %) et la C _{max} (24 %) du meloxicam. L'administration concomitante d'une faible dose d'aspirine et du meloxicam peut entraîner une augmentation de l'incidence d'ulcères gastro-intestinaux ou d'autres | L'importance clinique de l'administration concomitante avec l'aspirine (1000 mg t.i.d) n'est pas connue. Le meloxicam n'est pas un substitut de l'aspirine pour la prophylaxie cardiovasculaire. L'utilisation du meloxicam en association avec tout autre AINS, y compris ceux disponibles en vente libre (tels |

| Meloxicam | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|----------------|-----------|--|---|
| | | <p>complications, et ce, comparativement à du meloxicam administré seul.</p> <p>Certains AINS (p. ex., l'ibuprofène) peuvent entraver les effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en faisant concurrence à l'AAS pour accéder au site actif de la cyclo-oxygénase 1.</p> | <p>que l'AAS et l'ibuprofène), pour obtenir un effet analgésique et/ou antiinflammatoire n'est PAS RECOMMANDÉE en raison de l'absence de données démontrant les bienfaits synergiques et le potentiel d'effets indésirables additifs (p. ex., risque plus élevé d'ulcère et d'hémorragie gastro-intestinale).</p> <p>Une exception à cette règle est l'utilisation d'une faible dose d'AAS en guise de protection cardiovasculaire lorsque l'administration d'un autre AINS est utilisée en raison de son effet analgésique/antiinflammatoire . Toutefois, il faut tenir compte du fait que le traitement d'association par AINS est associé à des réactions indésirables additionnelles.</p> |
| Antiacides | ÉC | 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 de la prise d'antiacides (<i>voir</i> MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). |
| Anticoagulants | ÉC | L'effet du meloxicam sur l'effet anticoagulant de la warfarine a été étudié dans un groupe de sujets sains recevant des doses quotidiennes de warfarine ayant donné au RIN (Rapport international normalisé) une valeur entre 1,2 et 1,8. Chez ces sujets, le meloxicam n'a pas influencé la pharmacocinétique | L'activité anticoagulante devrait être surveillée, surtout dans les quelques jours suivant le début ou le changement du traitement par le meloxicam chez les patients recevant de la warfarine ou des agents semblables, puisque le risque d'hémorragie chez ces patients est plus élevé. |

| Meloxicam | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|---|-----------|---|--|
| | | 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 le 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 (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Anticoagulants</i>). |
| Antidiabétiques (sulfonylurées, méglinides) | C | On doit s'attendre à des interactions par l'entremise du CYP 2C9 avec l'administration concomitante de produits médicinaux tels que les antidiabétiques oraux (sulfonylurées, natéglinide) qui peut causer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et du meloxicam. | Les patients utilisant du meloxicam en association avec des sulfonylurées ou du natéglinide devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter tout signe d'hypoglycémie. |
| Antihypertenseurs | C | <p>Les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).</p> <p>Les AINS et les IECA ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II exercent un effet synergique sur la réduction de la filtration glomérulaire.</p> <p>Chez les patients dont la fonction rénale est diminuée, une insuffisance rénale aiguë pourrait survenir.</p> | L'association d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de diurétiques et d'AINS peut comporter un risque accru d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) devraient être surveillées de plus près dans ce cas étant donné qu'une élévation substantielle de la tension artérielle pourrait survenir à l'occasion. |
| Agents antiplaquettaires (y compris | C | En raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire, il existe un risque plus élevé de | Si un tel traitement concomitant ne peut être évité, il faut surveiller de près |

| Meloxicam | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|----------------------------|------------------|--|--|
| l'AAS) | | saignement lorsque des agents antiplaquettaires, des anticoagulants oraux, de l'héparine administrée par voie systémique et des agents thrombolytiques sont administrés en association avec des AINS, tels que le meloxicam. | les effets sur la coagulation (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> – Hématologie). |
| Cholestyramine | ÉC | 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 | ÉC | L'administration concomitante de 200 mg de cimétidine q.i.d n'a pas influencé la pharmacocinétique d'une dose unique de 30 mg de meloxicam. | |
| Cyclosporine ou tacrolimus | ÉC | La néphrotoxicité de la cyclosporine ou du tacrolimus peut être intensifiée par les AINS par l'entremise des effets induits par les prostaglandines rénales. | Dans le cadre d'un traitement concomitant avec l'un ou l'autre de ces médicaments, la fonction rénale devrait être surveillée. |
| Digoxine | ÉC | Une dose unique quotidienne de 15 mg de meloxicam pendant 7 jours n'a pas influencé la courbe de concentrations plasmatiques de la digoxine après l'administration de bacétyldigoxine pendant 7 jours à des doses cliniques. Des tests <i>in vitro</i> n'ont pas | |

| Meloxicam | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|------------------|-----------|--|--|
| | | <p>permis de détecter une interaction médicamenteuse en termes de liaison protéinique entre la digoxine et le meloxicam.</p> | |
| Diurétiques | ÉC | <p>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.</p> | <p>Les patients recevant un traitement concomitant par le furosémide et le meloxicam devraient être surveillés de près afin de détecter tout signe de détérioration de la fonction rénale (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil rénal</i>) et d'assurer l'efficacité diurétique.</p> |
| Glucocorticoïdes | C | <p>Certaines études ont montré que l'administration concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes par voie orale augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les ulcères et l'hémorragie par l'entremise d'un effet synergique, et ce, surtout chez les personnes âgées (> 65 ans).</p> | <p>Administer avec prudence (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil gastro-intestinal</i>).</p> |
| Lithium | ÉC | <p>Dans les études cliniques, les AINS ont entraîné une réduction de la clairance rénale du lithium et une élévation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs</p> | <p>L'utilisation concomitante de lithium et d'AINS n'est PAS RECOMMANDÉE.</p> <p>Si ce traitement d'association semble nécessaire, les lithémies</p> |

| Meloxicam | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|--------------|-----------|---|---|
| | | <p>toxiques. Dans le cadre d'une étude menée auprès de sujets en bonne santé, la lithémie prédose moyenne et l'ASC ont augmenté de 21 % chez les sujets recevant des doses de lithium allant de 804 à 1072 mg b.i.d 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.</p> | <p>devraient être surveillées attentivement à l'instauration, à l'ajustement et à l'interruption du traitement par le meloxicam.</p> |
| Méthotrexate | ÉC | <p>Une étude menée auprès de 13 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde a examiné les effets de doses multiples de meloxicam sur la pharmacocinétique du méthotrexate pris une fois par semaine. Le meloxicam n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de doses uniques de méthotrexate. <i>In vitro</i>, le méthotrexate n'a pas déplacé le meloxicam de ses sites de liaison sériques chez l'homme.</p> <p>L'administration concomitante d'un médicament possiblement myélotoxique, comme le méthotrexate, semble prédisposer à la cytopénie.</p> | <p>Lorsqu'un traitement concomitant par méthotrexate et AINS est nécessaire, la numération globulaire et la fonction rénale devraient être surveillées. La prudence est de mise lorsqu'un AINS et du méthotrexate sont administrés à un intervalle de moins de 3 jours puisque la concentration plasmatique de méthotrexate peut augmenter et entraîner une toxicité accrue. Bien que les paramètres pharmacocinétiques du méthotrexate (15 mg/semaine) n'aient pas été considérablement affectés par le traitement concomitant par le meloxicam, il faut tenir compte du fait que le traitement par les AINS pourrait intensifier la toxicité hématologique du méthotrexate.</p> <p>Chez les patients qui reçoivent des doses élevées de méthotrexate (plus de 15 mg/semaine), l'utilisation concomitante d'AINS n'est PAS RECOMMANDÉE.</p> |

| Meloxicam | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|------------------------|-----------|--|---|
| | | <p>Les AINS peuvent réduire la sécrétion tubulaire de méthotrexate et, par conséquent, accroître la concentration plasmatique de méthotrexate.</p> | <p>Le risque d'interaction entre les préparations d'AINS et le méthotrexate devrait également être considéré chez les patients recevant de faibles doses de méthotrexate, particulièrement ceux dont la fonction rénale est compromise.</p> |
| Contraceptifs oraux | C | <p>Il n'existe aucune donnée sur les interactions médicamenteuses entre le meloxicam et les contraceptifs oraux.</p> <p>Une réduction de l'efficacité des dispositifs intra-utérins a été rapportée avec des AINS, mais n'a pas été confirmée.</p> | |
| Corticostéroïdes oraux | | | <p>Administer avec prudence (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> – Appareil gastro-intestinal).</p> |
| Pemetrexed | ÉC | <p>Des augmentations des taux d'incidence d'hématotoxicité (\geq grade 3) ont été observées dans une étude avec l'utilisation concomitante de meloxicam et du pemetrexed.</p> <p>Une étude a révélé que l'administration concomitante d'AINS et de pemetrexed peut réduire la clairance du pemetrexed et augmenter la concentration plasmatique maximale du pemetrexed.</p> | <p>Il faut faire preuve de prudence lorsque le pemetrexed est administré en association avec le meloxicam.</p> <p>Si le meloxicam est utilisé en association avec le pemetrexed chez des patients présentant une clairance de la créatinine entre 45 et 79 mL/min, l'administration du meloxicam devrait être interrompue pendant 5 jours avant, la journée même et pendant 2 jours après l'administration du pemetrexed.</p> <p>Si l'administration concomitante de meloxicam et de pemetrexed est nécessaire,</p> |

| Meloxicam | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|---|---|
| | | | les patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de toxicité, en particulier une myélosuppression et des réactions indésirables de nature rénale et gastro-intestinale. Les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min NE DEVRAIENT PAS prendre de meloxicam en association avec du pemetrexed. |
| Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) | C | L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinales. | Administer avec prudence (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> – Appareil gastro-intestinal). |

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

Autres interactions médicamenteuses

Une étude de cinétique populationnelle portant sur le meloxicam a indiqué qu'il n'y a pas d'interaction pertinente de la sulfasalazine, de composés d'or et des glucocorticoïdes avec 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 de conduire et d'opérer de la machinerie :

Aucune étude évaluant les effets du médicament sur la capacité de conduire un véhicule et d'opérer de la machinerie n'a été effectuée. Cependant, il faudrait aviser les patients qu'ils pourraient éprouver des effets indésirables, tels que des troubles visuels, dont une vision trouble, des étourdissements, de la somnolence, des vertiges et d'autres troubles du système nerveux central. Par conséquent, les patients qui éprouvent ces effets devraient éviter toute activité possiblement dangereuse, comme conduire ou opérer de la machinerie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**Considérations posologiques**

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

La dose quotidienne maximale recommandée des comprimés d'APO-MELOXICAM est de 15 mg.

Posologie recommandée et modification posologique

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

Arthrose douloureuse :

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

Polyarthrite rhumatoïde :

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

APO-MELOXICAM peut être pris sans tenir compte de l'heure des repas.

Insuffisance hépatique :

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

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

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

Insuffisance rénale :

Aucune réduction de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (c.-à-d. patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min ou 0,50 mL/s). APO-MELOXICAM est contre-indiqué chez les patients non dialysés atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou de maladie rénale s'aggravant (*voir* CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse, la dose quotidienne maximale ne devrait pas dépasser 7,5 mg/jour.

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

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

Omission de dose

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

SURDOSAGE

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

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

En cas de surdosage par des AINS, les patients devraient recevoir des soins de soutien et un traitement symptomatique. Dans les cas de surdosage aigu, un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon activé est recommandé. Le lavage gastrique administré plus d'une heure après un surdosage apporte peu de bienfaits dans 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 administrer le charbon activé de façon répétée. 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'hémo perfusion peuvent ne pas être utiles en raison de la liaison élevée aux protéines.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le meloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) avec des effets anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques chez les animaux. Le meloxicam a montré une activité anti-inflammatoire puissante dans tous les modèles standards 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 la localisation diffèrent. La forme constitutive de 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 forme adaptative de la COX-2 est principalement un enzyme adaptatif, à distribution limitée et exprimée à un taux élevé dans les tissus enflammés. On estime que la COX-2 participe aux réactions inflammatoires. Des études récentes ont montré que l'inhibition différentielle de ces deux isoenzymes était associée à un profil biologique différent. Plusieurs systèmes de tests *in vitro* ont montré que le meloxicam inhibe de façon sélective la COX-2, comme le montre une inhibition de la COX-2 dépendant plus de la dose que 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 prenant part à la protection de la muqueuse gastrique.

Une étude de 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 de thromboxane plaquettaire, lesquelles dépendent exclusivement de la COX-1 et de l'excrétion des prostaglandines rénales (PGE₂). L'agrégation plaquettaire et la formation de lathromboxane étaient presque complètement inhibées par l'indométhacine, mais n'ont pas été influencées par le meloxicam. Le meloxicam n'a montré aucun effet notable sur l'excrétion urinaire de la PGE₂, alors que l'indométhacine a diminué l'excrétion urinaire de PGE₂ de 43 %.

Dans une autre étude, le meloxicam (7,5 et 15 mg) a montré 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).

Plusieurs systèmes de tests *in vitro* et *ex vivo* ont montré 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 notable de l'agrégation plaquettaire n'a été observée avec le meloxicam aux doses thérapeutiques recommandées de 7,5 mg et de 15 mg une fois par jour.

L'inhibition de la COX-2 inhibe également la production de la prostacycline systémique. L'inhibition de la prostacycline peut avoir un effet pro-thrombotique.

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

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

Absorption :

La biodisponibilité absolue des capsules de meloxicam était de 89 % par suite d'une dose orale unique de 30 mg, comparativement à une injection par bolus intraveineux de 30 mg. Les capsules de meloxicam se sont révélées bioéquivalentes aux comprimés du 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 mg 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 que la pharmacocinétique est linéaire. Avec des doses multiples, l'état d'équilibre 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.

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

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques de dose unique et d'état d'équilibre pour le meloxicam à 15 mg par voie orale (moyenne et % CV)¹

| Paramètres pharmacocinétiques (% CV) | | État d'équilibre | | | | | | 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} | [mcg/mL] | 1,9 | -25 | 2,3 | -59 | 3,2 | -24 | 0,59 | -36 | 0,84 | -29 |
| t _{max} | [h] | 6,5 | -37 | 5 | -12 | 6 | -27 | 4 | -65 | 10 | -87 |
| t _{1/2} | [h] | 15 | -45 | 21 | -34 | 24 | -34 | 18 | -46 | 16 | -29 |
| CL/f | [mL/min] | 8,3 | -32 | 9,9 | -76 | 5,1 | -22 | 19 | -43 | 11 | -44 |
| Vz/f ⁴ | [L] | 10 | -36 | 15 | -42 | 10 | -30 | 26 | -44 | 14 | -29 |

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

Effets de la nourriture et d'antiacides :

L'administration du médicament après un petit déjeuner à teneur élevée en matières grasses (75 g de matières grasses) 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 radiomarquée, 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. La signification de ce degré de pénétration est inconnue.

Métabolisme :

Le meloxicam est presque entièrement métabolisé en quatre métabolites inactifs sur le plan pharmacologique. Le principal métabolite, le 5'-carboxy meloxicam (60 % de la dose), du métabolisme à médiation par le cytochrome 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 de la présence des deux autres métabolites qui représentent 16 % et 4 % de la dose administrée, respectivement.

Excrétion :

Le meloxicam est principalement excrété sous forme de métabolites que l'on retrouve à parts égales dans l'urine et dans les fèces. Seules des traces de la molécule-mère sont excrétées inchangées dans l'urine (0,2 %) et les fèces (1,6 %). Le degré d'excrétion urinaire a été confirmé pour des doses multiples non marquées de 7,5 mg : 0,5 %, 6 % et 13 % de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme de meloxicam et des métabolites 5'-hydroxyméthyl et 5'-carboxy, respectivement. La sécrétion biliaire et / ou entérale du médicament est importante et a été démontrée lorsque l'administration orale de cholestyramine par suite d'une dose unique intraveineuse de meloxicam a diminué l'ASC pour le 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 à l'intérieur de la zone thérapeutique. La clairance plasmatique varie entre 7 et 9 mL/min.

Populations et situations 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 sous forme d'une 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 au moins semblables chez les enfants plus âgés et les adultes. La demi-vie d'élimination (13 h) était comparable dans les deux groupes, et tendait à 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 à l'état d'équilibre semblables à celles des hommes plus jeunes. Les femmes âgées (≥ 65 ans) ont présenté des ASC_{SS} 47 % plus élevées, une C_{maxSS} 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 valeurs de l'ASC plus élevées et des demi-vies d'élimination prolongées comparativement aux 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 moins importante a été observée chez les femmes âgées comparativement aux hommes âgés.

La clairance plasmatique moyenne à l'état d'équilibre 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 d'équilibre, les données étaient semblables (17,9 heures comparativement à 21,4 heures). Cette différence pharmacocinétique liée 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 à chez les 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 légère (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 légère 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 étudiée chez des sujets atteints de différents degrés d'insuffisance rénale. Les concentrations plasmatiques totales du médicament diminuaient avec le degré de l'insuffisance rénale, alors que les valeurs d'ASC libres restaient semblables. La clairance totale du meloxicam augmentait chez ces patients probablement en raison de l'augmentation de la quantité de fraction libre du médicament, 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 légère à modérée ($CrCl > 30$ mL/min ou $> 0,50$ mL/s). Les patients souffrant d'insuffisance rénale grave n'ont pas fait l'objet d'études adéquates. L'administration de meloxicam chez des sujets atteints d'insuffisance rénale grave est contre-indiquée (*voir* CONTRE-INDICATION, MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Maladie rénale avancée, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

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

Hémodialyse :

Par suite de l'administration d'une dose unique de meloxicam, les concentrations plasmatiques libres C_{\max} étaient plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale soumis à 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

Conserver à température ambiante contrôlée entre 15 et 30 °C, hors de la portée des enfants.
Conserver dans un endroit sec

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés d'APO-MELOXICAM 7,5 mg : Chaque comprimé jaune pastel, rond biconvexe. Gravée « APO » d'un côté et « 7,5 » de l'autre. Disponible en bouteilles de 30, 100 et 500 et en plaquettes alvéolées de 30.

Comprimés d'APO-MELOXICAM 15 mg : Chaque comprimé jaune pastel, rond, plat, biseauté. Sécable et gravée « MEL » par-dessus « 15 » d'un côté et gravée « APO » de l'autre. Disponible en bouteilles de 30 et 100 et en plaquettes alvéolées de 30.

En plus de l'ingrédient actif meloxicam, chaque comprimé contient les ingrédients non-médicamenteux dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et bicarbonate de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

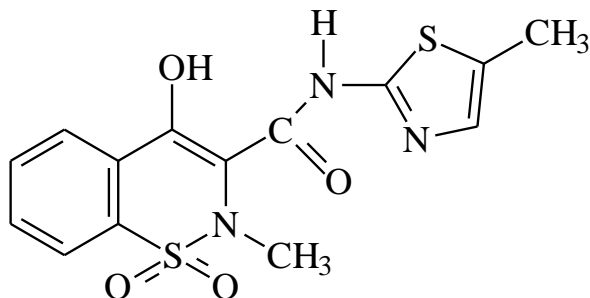
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Meloxicam

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

Formule moléculaire et Poids moléculaire : $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$; 351,4 g/mol

Formule développée :



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

ÉTUDES CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude biodisponibilité comparative randomisée, à deux traitements, deux séquences, deux périodes, croisée et à dose orale unique (1 x 15 mg) d'APO-MELOXICAM (méloxicam) comprimés 15 mg et MOBICOXTM (méloxicam) comprimés 15 mg a été menée chez 20 sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 20 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Meloxicam (1 x 15 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%) | | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométrique (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng.h/mL) | 32492 33769 (31) | 32654 33922 (31) | 99.5 | 96.5 – 102.6 |
| ASC _I (ng.h/mL) | 35438 37532 (40) | 36073 38573 (45) | 98.2 | 94.7 – 101.9 |
| C _{max} (ng/mL) | 1159 1176 (17) | 1175 1190 (17) | 98.7 | 93.2 – 104.5 |
| T _{max} ³ (h) | 5.70 (46) | 5.20 (56) | | |
| T _{1/2} ³ (h) | 18.3 (31) | 19.5 (40) | | |

¹ APO-MELOXICAM (méloxicam), comprimé 15 mg (Apotex Inc.).

² MOBICOX™ (méloxicam), comprimés 15 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Études cliniques

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 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 5). Les quatre paramètres d'évaluation principaux étaient l'évaluation globale par l'investigateur, l'évaluation globale par le patient, l'évaluation de la douleur par le patient, et le score au questionnaire WOMAC total (questionnaire à remplir soi-même portant sur la douleur, la capacité fonctionnelle et la raideur)

(voir le Tableau 6). Une amélioration significative sur le plan de chaque paramètre 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 a 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 paramètres d'évaluation principaux, alors que la dose de 15 mg était statistiquement supérieure pour trois paramètres d'évaluation principaux sur cinq (voir le Tableau 6). Le diclofénac s'est révélé supérieur au placebo pour quatre paramètres d'évaluation principaux sur cinq. Tous les traitements actifs étaient supérieurs au placebo pour les paramètres 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 par le patient de la modification de la maladie arthritique et après ajustement en fonction de la valeur initiale également en ce qui concerne le questionnaire modifié de l'évaluation de l'état de santé. L'évaluation de l'efficacité après 4 semaines a révélé des différences importantes entre les doses plus élevées de meloxicam et le placebo, mais pas entre la dose de 7,5 mg de meloxicam et le placebo, ce qui semble indiquer que la dose de 7,5 mg pourrait être une dose utile pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais que des poussées aiguës pourraient nécessiter une dose initiale plus élevée.

Données démographiques et plan des études

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

| Étude n° | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration, durée et agent de comparaison | Sujets répartis au hasard et traités (n=nombre) | Âge moyen (Écart) | Sexe |
|--------------------------------------|--|---|---|-------------------|------------------------|
| Étude clinique sur l'arthrose | | | | | |
| 107.181 | Étude multicentrique, à double insu et double placebo, à répartition aléatoire et à groupes parallèles | 3,75 mg/jour, 7,5 mg/jour et 15 mg/jour, par voie orale, 12 semaines, diclofénac, 100 mg, placebo | 774 | 62 – 64 ans | 506 femmes, 268 hommes |

| 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 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 6 : Résultats des études sur l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde

| Étude n° | Paramètre(s) d'évaluation principal (aux) | 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 par le patient Évaluation globale de la douleur par le patient Résultat à l'indice WOMAC (<i>Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis</i>) | Le meloxicam à 15 mg et 7,5 mg était significativement supérieur au placebo sur le plan statistique. |
| 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 par le 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 principaux. Le meloxicam à 15 mg était significativement supérieur au placebo en termes d'évaluation globale par le patient et par 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 de DL₅₀ après administration 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 rates et 100 à 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 rates 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 rates et de 3 mg/kg et plus chez les porcs miniatures. L'administration intraveineuse de doses de 0,4 mg/kg chez les rates et de 9 mg/kg chez des porcs miniatures à causer des lésions gastro-intestinales. La nécrose médullaire rénale n'a été observée que chez les rates 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 fœtotoxique 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 la mise bas, ainsi qu'une incidence plus élevée de mortinaissance, qui est un phénomène bien connu de l'inhibition des prostaglandines, ont été observées lors d'une étude péri- et postnatale à des doses de 0,125 mg/kg et plus. Des études non cliniques indiquent que le meloxicam se retrouve dans le lait de rates allaitant.

Le meloxicam n'a pas révélé d'effet mutagène avec le test d'Ames, le test à médiation par l'hôte et l'épreuve de mutation génique dans les cellules de mammifères (V79/HPRT), ni d'activité clastogène avec le test d'aberration chromosomique sur les lymphocytes humains et du test du micronoyau de la moelle osseuse réalisé *in vivo* sur des 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 ténoxicaam.

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

RÉFÉRENCES

- 1) Bigby M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Uses in dermatology and cutaneous toxicity. In: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Mechanisms and clinical uses. 2nd Edition. Eds. Lewis AJ, Furst DE. New York: Marcel Dekker Inc., 207-215:207-215.
- 2) Bata MS, Al-Ramahi M, Salhab AS, Gharaibeh MN, Schwartz J. Delay of ovulation by meloxicam in healthy cycling volunteers: a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Clin Pharmacol* 2006;46:925-932.
- 3) Bird HA, Bevis PJR, Lapham G: An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatoid disease and mild renal impairment. Données en dossier, Boehringer Ingelheim.
- 4) Bush U, Heinzl G, Narjes H: The effect of cholestiramine on the pharmacokinetics of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in man. *Eur J Pharmacol* 1995; 48: 269-72.
- 5) Degner FL, Heinzl G, Narjes H, et al : The effect of meloxicam on the pharmacokinetics of beta-acetyl-digoxin. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 486-8.
- 6) Distel M, Muller H, Bluhmki E, et al : Global analysis of safety of a new NSAID: meloxicam. Données en dossier, Boehringer Ingelheim.
- 7) Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, et al : Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 1995; 44: 423-33.
- 8) Engelhardt G, Homma D, Schnitzler C: Meloxicam: a potent inhibitor of adjuvant arthritis in the rat. *Inflamm Res* 1995; 44: 548-55.5)
- 9) Engelhardt G, Bogel R, Schnitzler C, et al : Meloxicam: Influence on Arachidonic Acid Metabolism - Part I. *IN VITRO FINDINGS*. *Biochem Pharmacol* 1996; 51:21-8.
- 10) Ericson A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371.
- 11) European Commission Enterprise Directorate-General. Volume 3B Guidelines: Medicinal

Products for Human Use: Safety, Environment and Information - Excipients in the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use. July 2003. CPMP/463/00

- 12) Hosie J, Distel M, Bluhmki E: Meloxicam in osteoarthritis: a six-months, double-blind comparison with diclofenac sodium. Données en dossier, Boehringer Ingelheim
- 13) Huskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R et al: A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. Données en dossier, Boehringer Ingelheim.
- 14) Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. Br Med J 2003;327(7411):368.
- 15) Linden B, Distel M, Bluhmki E: A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg 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 cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full *in vitro* analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999; 96: 7563-7568.
- 27) Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barcelo P, et al : A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Données en dossier, Boehringer Ingelheim.*
- 28) Comprimés MOBICOX[®], 7,5 & 15 mg, contrôle de soumission 176777, Monographie de produit, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. (06 NOV, 2014)
- 29) Comprimés pms-MELOXICAM, 7,5 & 15 mg, contrôle de soumission 255832, Monographie de produit, PHARMASCIENCE INC. (JAN 19, 2022)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr APO-MELOXICAM
Comprimés de meloxicam**

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

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

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

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

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

Comment agit ce médicament :

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

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :
NE PRENEZ PAS APO-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 et à un stade avancé de la grossesse (28 semaines ou plus) ;
- Si vous allaitez (ou si vous prévoyez allaiter) ;
- Allergie au meloxicam ou à tout autre composant d'APO-MELOXICAM (voir les ingrédients non médicinaux ci-dessous) ;
- 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 médicinal lactose ;

Les patients ayant pris un médicament appartenant à la même classe qu'APO-MELOXICAM après une opération au cœur (pontage aortocoronarien) étaient plus susceptibles d'avoir une crise cardiaque, un AVC, 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.

APO-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 :

Dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et bicarbonate de sodium.

Présentation :

Comprimés : 7,5 mg et 15 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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'APO-MELOXICAM :

- **Rise cardiaque ou angor**
- **AVC ou mini-AVC**
- **Perte de vision**
- **Si vous êtes enceinte**
- **Insuffisance cardiaque congestive.**

Grossesse :

NE PRENEZ PAS l'APO-MELOXICAM si vous êtes enceinte et à un stade avancé de la grossesse (28 semaines ou plus). Si vous êtes enceinte et à un stade précoce de la grossesse (moins de 28 semaines), ne prenez l'APO-MELOXICAM **que si** votre médecin vous le demande. Les médicaments comme l'APO-MELOXICAM peuvent être dangereux pour vous et votre bébé. Votre médecin devra surveiller étroitement votre santé et celle de votre bébé (y compris le niveau de liquide amniotique) s'il vous prescrit du APO-MELOXICAM pendant cette période.

Réactions cutanées graves : Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ou menaçant le pronostic vital, énumérées ci-dessous, ont été signalées avec certains AINS, comme l'APO-MELOXICAM.

- Réaction des drogues avec l'éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
- Syndrome de Stevens-Johnson (SJS),
- nécrolyse épidermique toxique (TEN),
- dermatite exfoliative et
- érythème polymorphe

Vous pouvez avoir un risque plus élevé de présenter une réaction cutanée grave, généralement au cours du premier mois de traitement. Voir le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre, ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets et autres effets secondaires graves.

Avant de prendre ce médicament, veuillez aviser votre médecin si vous :

- 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 familiaux d'allergie à des médicaments anti-inflammatoires (tels que : acide acétylsalicylique (AAS), célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénoprophène, flurbiprofène, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, acide ménéamique, meloxicam, nabumétone, naproxène, 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) ;
- êtes enceinte, prévoyez de l'être ou le devenez pendant le traitement par APO-MELOXICAM.

De plus, avant de prendre ce médicament, veuillez aviser votre médecin si vous planifiez devenir enceinte.

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'APO-MELOXICAM n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent devenir enceintes. L'interruption du traitement par APO-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 naproxène ;
- Antidépresseurs - inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) comme par exemple le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline ;
- Antidiabétiques, comme par exemple les sulfonylurées, les méglinides ;
- Antihypertenseurs
 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) 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'AVC pendant que vous prenez APO-MELOXICAM. Ne prenez que la quantité d'AAS prescrite par votre médecin. Pris ensemble, APO-MELOXICAM et l'AAS augmentent le risque de malaise ou de dommage à l'estomac comparativement à la prise d'APO-MELOXICAM seul. Ne prenez de l'AAS que sur la directive de votre médecin.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

DOSE :

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

Prenez APO-MELOXICAM tel que vous l'a prescrit votre médecin. **N'en prenez PAS plus, ne le prenez PAS plus souvent ni 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 d'APO-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 d'APO-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'APO-MELOXICAM peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Omission de dose :

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-MELOXICAM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

APO-MELOXICAM peut causer des effets indésirables en plus d'effets bénéfiques, surtout s'il est utilisé pendant une période prolongée ou à des doses élevées. Si vous ressentez des effets secondaires, vous devriez consulter immédiatement un médecin. Vous devriez rapporter tout symptôme ou effet secondaire à votre médecin.

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

APO-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.

D'autres effets secondaires peuvent comprendre :

- 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 au niveau des yeux avec démangeaisons et paupières croûteuses, yeux enflés ;
- douleur buccale, ulcères buccaux et boutons de fièvre (stomatite) ;
- gain de poids, perte de poids ;
- tintement des oreilles (acouphène), vertiges ;
- sensation de battements du cœur (palpitations) ;
- augmentation de la tension artérielle, bouffées de chaleur ;
- 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 (œdème) ;
- incapacité à devenir enceinte, ovulation retardée.

APO-MELOXICAM peut causer des résultats anormaux à des tests sanguins. Ces résultats peuvent indiquer des problèmes au niveau des reins (élévation de la créatinine et/ou de l'urée) ou du foie (élévation des enzymes hépatiques), ou indiquer une baisse du taux de globules rouges (anémie), une baisse du taux de globules blancs ou du taux de plaquettes (pouvant entraîner un saignement imprévisible). Votre médecin décidera si vous devez passer des tests sanguins et en interprétera les résultats.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | |
|---|---|--|
| Symptôme / effet | CESSEZ de prendre APO-MELOXICAM et obtenez immédiatement des soins médicaux | CESSEZ de prendre APO-MELOXICAM et consultez Votre médecin ou votre pharmacien |
| Selles sanglantes ou poisseuses noires et douleur abdominale (ulcère gastroduodéal, colite, gastrite, hémorragie) | ✓ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | Effets secondaires graves et mesures à prendre | | |
|--|--|---|--|--|---|
| Symptôme / effet | CESSEZ de prendre APO-MELOXICAM et obtenez immédiatement des soins médicaux | CESSEZ de prendre APO-MELOXICAM et consultez Votre médecin ou votre pharmacien | Symptôme / effet | CESSEZ de prendre APO-MELOXICAM et obtenez immédiatement des soins médicaux | CESSEZ de prendre APO-MELOXICAM et consultez Votre médecin ou votre pharmacien |
| intestinale, perforation gastro-duodénale (pouvant être mortelle)) | | | compris insuffisance rénale aiguë (peu ou pas de production d'urine) | | |
| Essoufflement, respiration sifflante, toute difficulté à respirer ou oppression thoracique | ✓ | | Enflure au niveau des pieds, du bas des jambes, gain de poids | | ✓ |
| Réactions allergiques, telles que : éruption cutanée, urticaire ou enflure, démangeaisons, frissons, fièvre, douleur musculaire et courbatures ou tout autre symptôme pseudo-grippal | ✓ | | Vomissements ou indigestion persistante, nausées, douleur gastrique ou diarrhée | | ✓ |
| Enflure rapide du visage, des lèvres, des lèvres et de la langue (œdème de Quincke) | ✓ | | Décoloration jaunâtre de la peau ou des yeux avec ou sans démangeaisons cutanées | | ✓ |
| Vision trouble ou tout problème de vision | ✓ | | Malaise, fatigue, perte d'appétit | | ✓ |
| Tout changement au niveau de la quantité ou de la couleur de l'urine (rouge ou brune) | ✓ | | Maux de tête, raideur au niveau du cou | | ✓ |
| Toute douleur ou difficulté pendant la miction | | ✓ | Confusion mentale, changement de l'humeur, dépression | | ✓ |
| Atteinte rénale, y | | ✓ | Étourdissements, sensation de tête légère | | ✓ |
| | | | Problèmes d'ouïe | | ✓ |
| | | | Éruptions cutanées, urticaire grave et ampoules (dermatite bulleuse) | ✓ | |
| | | | Inflammation du foie (symptômes pouvant comprendre : | ✓ | ✓ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | |
|---|--|---|
| Symptôme / effet | CESSEZ de prendre APO-MELOXICAM et obtenez immédiatement des soins médicaux | CESSEZ de prendre APO-MELOXICAM et consultez Votre médecin ou votre pharmacien |
| nausées, douleur abdominale, douleurs, fatigue, perte d'appétit et malaise général ou symptômes pseudogrippaux) | | |
| RARE | | |
| Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation de grippe, cloques et desquamation de la peau pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps, gonflement du visage et/ou des jambes, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, uriner moins souvent, urine moins abondante ou foncée | ✓ | |

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

ENTREPOSAGE

Conserver à température ambiante contrôlée entre 15 et 30 °C. Conserver 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 vue et portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-MELOXICAM

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière revision : 25 septembre 2023