

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TEVA-MELOXICAM**

Comprimés de méloxicam, USP
7.5 mg et 15 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanda.com

Date de révision :
Le 05 septembre 2023

N° de contrôle de la présentation : 274537

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

 EFFETS INDÉSIRABLES 17

 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 24

 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 31

 SURDOSAGE..... 32

 MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 33

 CONSERVATION ET STABILITÉ 38

 FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 38

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 39

 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 39

 ÉTUDES CLINIQUES 40

 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 44

 TOXICOLOGIE 44

 RÉFÉRENCES 46

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 49

PrTEVA-MELOXICAM
(Comprimés de méloxicam, USP)
7,5 mg et 15 mg

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

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 7,5 mg et de 15 mg	Cellulose microcristalline, citrate de sodium dihydraté, crospovidone, lactose monohydraté, polyvidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-MELOXICAM (méloxicam) est indiqué pour le traitement symptomatique de :

- la polyarthrite rhumatoïde;
- la douleur arthrosique (arthrose, une maladie dégénérative des articulations) chez les adultes.

Dans le présent document, l'abréviation « AINS » désigne les termes « anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs » et « anti-inflammatoires non stéroïdiens du sous-groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) », à moins d'indication contraire.

Chez les patients qui présentent un risque accru de complications cardiovasculaires ou gastro-intestinales, il convient d'envisager d'abord une stratégie thérapeutique qui NE COMPREND PAS l'emploi d'AINS (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Afin de réduire au minimum le risque de complications cardiovasculaires ou gastro-intestinales, TEVA-MELOXICAM doit être administré à la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.

En tant qu'AINS, TEVA-MELOXICAM NE GUÉRIT PAS l'affection clinique et n'empêche pas sa progression.

En tant qu'AINS, TEVA-MELOXICAM ne fait que soulager les symptômes et réduit l'inflammation tant et aussi longtemps que dure le traitement.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données d'essais cliniques et de pharmacovigilance portent à croire que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences sur le plan de l'innocuité (voir MISES EN

GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Dose recommandée et ajustement posologique – Personnes âgées [> 65 ans]).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-MELOXICAM n'ont pas été établies chez les enfants. TEVA-MELOXICAM est donc CONTRE-INDIQUÉ dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-MELOXICAM est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Dans le contexte périopératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien que le méloxicam n'ait pas fait l'objet d'études chez des patients ayant subi une telle intervention, l'emploi d'un autre AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 étudié dans ce contexte s'est traduit par une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires ou thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie chirurgicale et de complications touchant la plaie sternale.
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de l'accouchement.
- Chez les femmes qui allaitent, en raison du risque d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé. On sait que les AINS se retrouvent dans le lait maternel.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée au méloxicam ou à l'un des excipients de TEVA-MELOXICAM.
- Antécédents de crise aiguë d'asthme ou symptômes d'asthme, d'urticaire, de polypes nasaux, d'anaphylaxie, de rhinite, d'œdème angioneurotique ou de toute autre manifestation allergique précipitée par la prise d'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, et ce, en raison de la possibilité d'une sensibilité croisée. Une réaction anaphylactoïde mortelle peut survenir chez ces personnes. Les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus exposent les patients à un risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a pas entraîné d'effets indésirables (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité – Réactions anaphylactoïdes et Intolérance à l'AAS**).
- Ulcération ou perforation gastro-intestinale/gastrique/duodénale/gastro-duodénale en poussée évolutive ou récente, hémorragie GI évolutive.
- Hémorragie cérébrovasculaire ou autre trouble hémorragique.
- Maladie inflammatoire intestinale (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).
- Insuffisance hépatique ou hépatopathie évolutive graves.
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou $0,5$ mL/sec) ou aggravation de la néphropathie (il faut surveiller étroitement les patients dont l'insuffisance est moins prononcée, en raison du risque de détérioration de leur fonction rénale lorsqu'ils prennent des AINS) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale**).
- Hyperkaliémie avérée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydroélectrolytique**).
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans.
- Rares affections héréditaires susceptibles d'être incompatibles avec l'un des excipients du produit (veuillez-vous référer à **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

TEVA-MELOXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS est associé à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires (p. ex. infarctus du myocarde, AVC ou accidents thrombotiques) potentiellement mortels. Ce risque peut augmenter avec la durée du traitement et être plus élevé chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Il faut être prudent lorsqu'on prescrit TEVA-MELOXICAM à un patient atteint d'une cardiopathie ischémique (comprenant, SANS s'y limiter, l'infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et[ou] d'angine de poitrine), d'une maladie vasculaire cérébrale (comprenant, sans s'y limiter, l'AVC, l'accident ischémique transitoire et[ou] la cécité monoculaire transitoire) et/ou d'insuffisance cardiaque (classe II à IV de la NYHA).

L'emploi d'AINS, tels que TEVA-MELOXICAM, peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose faisant intervenir un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'élévation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydroélectrolytique).

Les essais cliniques à répartition aléatoire menés sur le méloxicam n'avaient pas pour objectif de déceler des différences quant aux effets indésirables cardiovasculaires dans le contexte d'un traitement prolongé. Il faut donc être prudent lorsque l'on prescrit TEVA-MELOXICAM.

Risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (GI) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif)

L'emploi d'AINS, tels que TEVA-MELOXICAM, est associé à une augmentation de la fréquence d'effets indésirables gastro-intestinaux (p. ex. ulcère gastroduodéal/duodéal, et perforation, obstruction ou hémorragie gastro-intestinales).

Risque durant la grossesse : TEVA-MELOXICAM doit être prescrit avec prudence pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. L'utilisation d'AINS après environ 20 semaines de grossesse ou plus tard peut causer un dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et une atteinte ou une insuffisance rénale néonatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'emploi de TEVA-MELOXICAM est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (accouchement prolongé) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Généralités

Pour des informations sur certaines interactions médicamenteuses pertinentes nécessitant une attention particulière, reportez-vous à la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Il peut arriver que les patients frêles ou affaiblis tolèrent moins bien les effets indésirables de cet agent; par conséquent, une prudence toute particulière s'impose lors du traitement de cette population. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestations indésirables, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme dans le cas des autres AINS, la prudence est de mise dans le traitement des personnes âgées, car celles-ci sont plus susceptibles de souffrir d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, il faut envisager d'administrer un autre type de traitement.

TEVA-MELOXICAM N'EST PAS RECOMMANDÉ en association avec d'autres AINS, à l'exception de l'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence d'effet synergique bénéfique démontré résultant d'une telle association et du risque additionnel de manifestations indésirables que celle-ci comporte (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament** – L'acide acétylsalicylique [AAS] et les autres AINS).

Les comprimés TEVA-MELOXICAM de 7,5 mg fournit 154,4 mg de lactose par dose quotidienne maximale recommandée. Par conséquent, ce médicament ne convient pas aux patients qui sont atteints de troubles héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, la carence en Lapp-lactase ou le syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.

Les comprimés TEVA-MELOXICAM de 15 mg fournit 69,7 mg de lactose par dose quotidienne maximale recommandée. Par conséquent, ce médicament ne convient pas aux patients qui sont atteints de troubles héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, la carence en Lapp-lactase ou le syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.

Pouvoir carcinogène ou mutagène

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

Appareil cardiovasculaire

TEVA-MELOXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS est associé à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires (p. ex. infarctus du myocarde, AVC ou accidents thrombotiques) potentiellement mortels. Ce risque peut augmenter avec la durée du traitement et peut être plus élevé chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TEVA-MELOXICAM à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de néphropathie, tels que ceux qui sont mentionnés ci-après (liste NON exhaustive) :

- **Hypertension**
- **Dyslipidémie/hyperlipidémie**
- **Diabète sucré**
- **Insuffisance cardiaque (classe I de la NYHA)**
- **Coronaropathie (athérosclérose)**
- **Artériopathie périphérique**
- **Tabagisme**
- **Clairance de la créatinine < 60 mL/min (ou < 1 mL/s)**

L'emploi d'AINS, comme TEVA-MELOXICAM, peut aggraver une hypertension préexistante ou en entraîner une nouvelle, phénomène qui, dans un cas comme dans l'autre, peut augmenter le risque d'effets cardiovasculaires décrits ci-dessus. La tension artérielle des patients doit donc être surveillée régulièrement. En cas d'aggravation ou d'apparition d'une hypertension durant le traitement, il faut envisager d'interrompre l'administration de TEVA-MELOXICAM.

L'emploi d'AINS, comme TEVA-MELOXICAM, peut provoquer une rétention liquidienne et un œdème procédant d'un mécanisme rénal, exacerbant ainsi les symptômes de l'insuffisance cardiaque (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydroélectrolytique**).

Dans le cas des patients chez qui le risque d'effets indésirables CV est élevé, il convient d'envisager d'abord une stratégie thérapeutique qui NE COMPREND PAS l'emploi d'AINS. **Afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, TEVA-MELOXICAM doit être administré à la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.**

Système endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes : TEVA-MELOXICAM ne peut se substituer aux corticostéroïdes NI être utilisé dans le traitement de l'insuffisance corticosurrénalienne. L'arrêt brutal des corticostéroïdes peut exacerber la maladie. Chez les patients sous corticothérapie prolongée, la dose de corticostéroïdes devra être diminuée progressivement si l'on a décidé de mettre fin au traitement (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Glucocorticoïdes**).

Appareil digestif

Il existe un risque continu de manifestations toxiques digestives graves (parfois mortelles), comme des ulcérations, de l'inflammation, des perforations, des obstructions et des hémorragies gastroduodénales, en présence ou en l'absence de symptômes avant-coureurs, durant le traitement par un AINS, y compris TEVA-MELOXICAM. Des troubles digestifs bénins, comme de la dyspepsie, sont courants et peuvent également se manifester en tout temps. Par conséquent, le médecin doit surveiller l'apparition d'ulcères et d'hémorragie chez les patients traités par TEVA-MELOXICAM, même si ceux-ci n'ont jamais présenté de symptômes gastro-intestinaux. La majorité des rapports spontanés d'événements gastro-intestinaux mortels concernaient des patients âgés ou affaiblis; c'est pourquoi on doit prendre des précautions spéciales lorsqu'on traite cette population de patients. **Afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables**

gastro-intestinaux, TEVA-MELOXICAM doit être administré à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible. Chez les patients à risque élevé, il faut envisager d'administrer un autre type de traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières** – Personnes âgées).

On recommande d'informer les patients des signes et des symptômes d'une réaction toxique digestive grave et de leur indiquer de cesser de prendre TEVA-MELOXICAM et de consulter immédiatement un médecin s'ils en observent l'apparition. La pertinence d'une surveillance périodique par des épreuves de laboratoire N'A PAS été démontrée, pas plus qu'elle n'a fait l'objet d'une évaluation appropriée. La plupart des patients éprouvant un effet indésirable grave touchant le tube digestif supérieur en cours de traitement par un AINS ne présentent pas de symptômes. Les ulcères, l'hémorragie macroscopique ou la perforation de la partie supérieure du tube digestif causés par l'emploi 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 1 an. Comme cette tendance se maintient avec la poursuite du traitement, la probabilité de manifestations digestives graves augmente avec la durée du traitement. Néanmoins, même l'instauration d'un traitement de courte durée n'est pas dénuée de risque.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TEVA-MELOXICAM à des patients qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal/duodéal ou d'hémorragie gastro-intestinale, car ces patients sont exposés à un risque d'hémorragie digestive plus de 10 fois supérieur à celui des patients qui ne présentent ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération ou d'hémorragie digestives, mentionnons également une infection à *Helicobacter pylori*, le vieillissement, l'utilisation prolongée des AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général et l'emploi concomitant d'un médicament appartenant à l'une des classes suivantes :

- anticoagulants (p. ex. warfarine)
- agents antiplaquettaires (p. ex. AAS, clopidogrel)
- corticostéroïdes oraux (p. ex. prednisone)
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

L'administration de TEVA-MELOXICAM doit être interrompue en cas d'ulcération ou de saignement gastro-intestinaux (voir **CONTRE-INDICATIONS**)

Aucune étude prospective de longue durée n'a été menée en vue de comparer la fréquence d'effets indésirables graves et cliniquement significatifs sur la partie supérieure du tube digestif chez les patients sous méloxicam et chez les patients prenant d'autres AINS.

On ne dispose d'aucune preuve concluante selon laquelle l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs histaminergiques H₂ et/ou d'antiacides peut soit prévenir la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux, soit permettre la poursuite du traitement en cas de réactions indésirables.

Appareil génito-urinaire

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

Si de telles manifestations surviennent chez un patient traité par TEVA-MELOXICAM, on doit, en l'absence d'une autre explication, mettre immédiatement fin au traitement et vérifier si cette mesure entraîne la disparition des symptômes. Cette mesure doit être prise avant tout examen ou traitement urologique.

Appareil circulatoire

Étant donné que les AINS inhibent la biosynthèse des prostaglandines, ils perturbent la fonction plaquettaire à divers degrés. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences fâcheuses (p. ex. les patients qui prennent des anticoagulants, les patients atteints d'hémophilie ou ceux qui présentent des troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent TEVA-MELOXICAM.

Anticoagulants :

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise ce produit chez un patient sous anticoagulothérapie. En effet, de nombreuses études ont montré que l'administration concomitante d'un AINS et d'un anticoagulant augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de méloxicam et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Il est possible qu'une augmentation des saignements se produise en dépit de la surveillance du RIN pendant le traitement (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.

Étant donné que l'efficacité du méloxicam et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'a pas été démontrée, ces agents ne doivent PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires en prophylaxie des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, il ne faut PAS interrompre un traitement antiplaquettaire (p. ex. par l'AAS) en cours. Selon certaines données, l'utilisation d'un AINS en concomitance avec l'AAS peut atténuer de façon marquée les effets cardioprotecteurs de l'AAS (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament** – Acide acétylsalicylique [AAS] et autres AINS).

L'administration concomitante de TEVA-MELOXICAM et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcère GI et de complications connexes.

Pour plus d'information sur les interactions entre l'AAS à faibles doses et le méloxicam ou sur toute autre interaction, reportez-vous à la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS**.

Dyscrasies sanguines :

Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'emploi des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir de lourdes conséquences lorsqu'elles surviennent.

Des cas d'anémie sont parfois observés chez des patients recevant des AINS, y compris le méloxicam. Cette manifestation peut être causée par une rétention liquidienne, une perte de sang dans le tube digestif ou un effet encore mal élucidé sur l'érythropoïèse. Chez les patients sous traitement prolongé par des AINS, y compris TEVA-MELOXICAM, il convient de vérifier le taux d'hémoglobine ou d'hématocrite en cas de signes ou de symptômes d'anémie, ou de perte de sang.

La fréquence d'anémie associée au traitement est supérieure à 1 %. La fréquence de perturbation de la numération globulaire, y compris de la formule leucocytaire, de la leucopénie et de la thrombocytopénie, se situe entre 0,1 % et 1 %.

L'administration concomitante d'agents potentiellement myélotoxiques, le méthotrexate en particulier, constitue un facteur de prédisposition à la survenue d'une cytopénie.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Comme dans le cas des autres AINS, des augmentations à la limite de la normale peuvent se produire dans les résultats d'un ou de plusieurs dosages des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline) chez environ 15 % des patients traités par un AINS. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires pendant la durée du traitement. On a observé des hausses importantes des taux d'ALAT ou d'ASAT (environ ≥ 3 fois la limite supérieure normale) chez à peu près 1 % des patients traités par des AINS au cours des essais cliniques.

On doit suivre étroitement tout patient qui présente des symptômes ou des signes de dysfonction hépatique, ou dont les épreuves révèlent des anomalies, afin de dépister toute réaction hépatique plus grave susceptible de survenir durant le traitement par TEVA-MELOXICAM. Des réactions hépatiques graves, y compris des cas d'ictère, d'hépatite mortelle, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, ont été signalés avec d'autres AINS.

Bien que de telles manifestations soient rares, le traitement par TEVA-MELOXICAM doit être interrompu si les anomalies fonctionnelles hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie hépatique apparaissent (p. ex. ictère) ou si des manifestations généralisées surviennent (p. ex. éosinophilie associée à une éruption cutanée).

S'il faut prescrire TEVA-MELOXICAM à un patient présentant d'une altération de la fonction hépatique, le traitement doit être administré sous stricte surveillance.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes :

Comme c'est le cas en général avec les AINS, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez des patients n'ayant jamais été exposés au méloxicam. De rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés après la commercialisation du médicament chez des patients ayant reçu du méloxicam. TEVA-MELOXICAM NE DOIT PAS être administré aux patients présentant la triade provoquée par l'AAS. Ce complexe de symptômes se manifeste typiquement chez les patients asthmatiques atteints de rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou présentant un bronchospasme grave et possiblement mortel après la prise d'AAS ou d'autres AINS (voir **CONTRE-INDICATIONS**). En cas de réaction anaphylactoïde, il faut immédiatement avoir recours à des soins d'urgence.

Intolérance à l'AAS :

TEVA-MELOXICAM NE DOIT PAS être administré aux patients présentant un syndrome partiel ou complet d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire/œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme), chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/œdème angioneurotique, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certains de ces sujets. En outre, les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus exposent les patients à un risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a pas entraîné d'effets indésirables (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Réaction croisée :

Les patients allergiques à un AINS peuvent l'être également à n'importe quel autre.

Réactions cutanées graves :

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau**.

Fonction immunitaire

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Infection – Méningite aseptique**.

Infection

Comme les autres AINS, TEVA-MELOXICAM peut masquer les signes et les symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique :

Dans de rares cas, on a observé des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre et obnubilation) suivant la prise de certains AINS. Les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus érythémateux aigu disséminé, connectivite mixte, etc.) semblent être prédisposés. C'est pourquoi le médecin doit surveiller l'apparition de cette complication chez ce type de patients.

Fonction neurologique

Somnolence, étourdissements, vue brouillée, vertiges, acouphène, surdité, insomnie ou dépression peuvent se produire chez certains patients à la suite de la prise d'un AINS comme

TEVA-MELOXICAM. Les patients qui présentent de tels symptômes doivent faire preuve de prudence s'ils se livrent à des activités exigeant de la vigilance.

Fonction visuelle

On a signalé des cas de vue brouillée ou de baisse de l'acuité visuelle chez les patients traités par des AINS. Les patients qui présentent de tels symptômes doivent interrompre la prise de méloxicam et passer un examen ophtalmologique. Les patients qui reçoivent du méloxicam pendant une période prolongée devraient subir un examen ophtalmologique à intervalles réguliers.

Considérations périopératoires

Voir **CONTRE-INDICATIONS** – Pontage aorto-coronarien.

Facultés mentales

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – Fonction neurologique.

Fonction rénale

Chez les animaux, l'administration prolongée d'AINS a causé une nécrose papillaire rénale ainsi que d'autres anomalies pathologiques touchant le rein. Chez l'homme, des cas de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie de faible grade, de glomérulonéphrite, de nécrose médullaire rénale et, occasionnellement, de syndrome néphrotique ont été signalés.

L'insuffisance rénale causée par les AINS s'observe chez les patients qui sont atteints d'une affection prérénale entraînant une réduction du débit ou du volume sanguins rénaux. En effet, dans ces circonstances, les prostaglandines rénales favorisent le maintien de l'irrigation rénale et de la filtration glomérulaire (FG). L'administration d'AINS chez de tels patients peut donc causer une insuffisance rénale consécutive à la réduction de la synthèse des prostaglandines. Les patients les plus exposés à ce type de néphrotoxicité sont ceux qui présentent déjà une insuffisance rénale (FG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, ceux qui suivent un régime hyposodé, les patients atteints d'insuffisance cardiaque, de cirrhose, ou de dysfonction hépatique, ceux qui prennent un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou un diurétique, ainsi que les patients âgés. Des cas d'insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital ont été signalés après un traitement de courte durée par des AINS chez des patients dont la fonction rénale était normale ou altérée. Même chez les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables, il peut se produire une décompensation de la fonction rénale pendant les périodes où l'organisme subit un stress accru (p. ex. déshydratation causée par une gastro-entérite). L'arrêt du traitement par les AINS est habituellement suivi d'un retour à l'état préthérapeutique.

Le degré d'accumulation des métabolites chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas été examiné avec le méloxicam. Comme pour les autres AINS, dont les métabolites sont éliminés par les reins, les patients présentant une altération de la fonction rénale significative doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on amorce un traitement par un AINS, comme TEVA-MELOXICAM, chez les patients très déshydratés. On recommande de rétablir l'hydratation du

patient avant d'amorcer le traitement par TEVA-MELOXICAM. La prudence s'impose également en présence d'une néphropathie préexistante. Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'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).

Néphropathie avancée :

Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Équilibre hydroélectrolytique :

Comme les autres AINS, TEVA-MELOXICAM peut favoriser une rétention sodée proportionnelle à la dose, ce qui peut entraîner une rétention liquidienne et un œdème pouvant conduire à une élévation de la tension artérielle et une exacerbation de l'insuffisance cardiaque. On doit donc être prudent si l'on prescrit TEVA-MELOXICAM à un patient qui a des antécédents d'insuffisance cardiaque, à une personne dont la fonction cardiaque est compromise, ou encore à un sujet qui souffre d'hypertension, qui est âgé ou qui présente quelque autre facteur de prédisposition à la rétention liquidienne. On recommande d'effectuer une surveillance clinique des patients à risque (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – Appareil cardiovasculaire).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que TEVA-MELOXICAM, sont associés à une augmentation du risque d'hyperkaliémie, notamment chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés, ou chez les patients recevant en concomitance des bloqueurs adrénergiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

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

Emploi avec le pemetrexed en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée :

La prudence est de mise lorsque l'on administre TEVA-MELOXICAM en concomitance avec du pemetrexed chez un patient atteint d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 45 et 79 mL/min). TEVA-MELOXICAM ne doit pas être administré en concomitance avec du pemetrexed chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 45 mL/min (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Appareil respiratoire

Bien que rares, les réactions asthmatiques à l'AAS sont un indice très important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Elles surviennent plus fréquemment chez les patients asthmatiques présentant des polypes nasaux.

Fonction sexuelle/reproduction

Comme tout autre agent inhibant la cyclooxygénase ou la synthèse des prostaglandines, TEVA-MELOXICAM peut altérer la fécondité et n'est donc pas recommandé chez les femmes qui essaient d'avoir un enfant. Par conséquent, on devrait envisager l'interruption du traitement par le méloxicam chez les femmes qui ont de la difficulté à devenir enceintes ou qui font l'objet d'une évaluation pour infertilité.

Peau

Réactions cutanées graves : L'utilisation de certains AINS offerts sur le marché, tels que TEVA-MELOXICAM, a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, mortelles ou menaçant le pronostic vital, dont les suivantes :

- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS);
- syndrome de Stevens-Johnson;
- érythrodermie bulleuse avec épidermolyse;
- dermatite exfoliative et
- érythème polymorphe.

Le risque de telles manifestations semble plus élevé au début du traitement; dans la majorité des cas, la réaction cutanée s'est produite au cours du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'on interrompt l'administration de l'agent causal et que l'on instaure un traitement approprié. On doit informer les patients de cesser de prendre leur AINS dès l'apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et de consulter leur médecin sur-le-champ, afin que celui-ci évalue la réaction et leur indique les mesures à prendre, y compris les autres traitements qu'ils devront peut-être interrompre.

Le DRESS se caractérise généralement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, une éruption cutanée, une adénopathie et/ou une enflure du visage. Les autres manifestations cliniques possibles sont l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite et la myosite. Ce syndrome ressemble parfois à une infection virale aiguë, et s'accompagne souvent d'éosinophilie. Or, puisque sa présentation varie fortement d'un cas à l'autre, il peut toucher des organes, appareils ou systèmes non mentionnés ici. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre et l'adénopathie, peuvent survenir en l'absence d'éruption cutanée.

Populations et cas particuliers

Femmes enceintes :

L'emploi de TEVA-MELOXICAM est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de l'accouchement (voir TOXICOLOGIE). En raison du risque de dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et, dans certains cas, une atteinte ou une insuffisance rénale néonatale, on recommande de prescrire TEVA-MELOXICAM avec prudence pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, en particulier pendant la deuxième moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir de la 20^e semaine environ).

Des rapports d'études et de pharmacovigilance font état de cas de dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et, dans certains cas, une atteinte ou une insuffisance rénale néonatale chez des enfants dont la mère avait reçu des AINS après la 20^e semaine de grossesse

environ ou plus tard encore. Il a été établi que les AINS causent une diminution considérable de la production d'urine par le fœtus, qui précède la réduction du volume de liquide amniotique. Un petit nombre de rapports de cas font également état d'un dysfonctionnement rénal néonatal et d'une atteinte rénale sans oligohydramnios chez des enfants dont la mère avait reçu des AINS ; dans certains de ces cas, l'atteinte rénale était irréversible même après l'abandon des AINS.

Ces événements indésirables se produisent après plusieurs jours ou semaines de traitement en moyenne, mais de rares cas d'oligohydramnios ont été rapportés 48 heures seulement après le début du traitement par un AINS. Les complications d'un oligohydramnios de longue durée peuvent inclure la contracture des membres et le retard de maturation des poumons, entre autres. Certains cas de dysfonctionnement rénal néonatal rapportés après la commercialisation ont exigé des interventions effractives comme l'exsanguinotransfusion et la dialyse.

Si, après avoir soigneusement pesé le pour et le contre, on juge que l'emploi des AINS est nécessaire à n'importe quel moment à partir de la deuxième moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir de la 20^e semaine environ), il faut administrer la plus faible dose efficace de ces agents sur la plus courte période possible. Il est également recommandé d'envisager la surveillance échographique du volume de liquide amniotique si TEVA-MELOXICAM est pris pendant plus de 48 heures et, en présence d'oligohydramnios, d'interrompre l'administration de tout AINS et d'assurer un suivi médical approprié.

Chez les animaux, il a été observé que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoque une augmentation des pertes avant et après l'implantation ainsi qu'une létalité embryofœtale. De plus, une fréquence accrue de diverses malformations, dont des malformations cardiovasculaires, ont été signalées chez des animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogénèse.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet néfaste sur la grossesse ou le développement embryofœtal. Les résultats des études épidémiologiques laissent penser que l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse entraîne une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de laparoschisis. Le risque absolu de malformations cardiaques est passé de < 1 % à environ 1,5 %. On croit que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

Tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus aux manifestations suivantes s'ils sont administrés durant le troisième trimestre de la grossesse :

- une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- une dysfonction rénale, pouvant mener à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ; de même, administrés à la fin de la grossesse, ces inhibiteurs peuvent exposer la mère et le nouveau-né aux manifestations suivantes :
- une prolongation possible du temps de saignement, un effet anti-agrégation pouvant survenir même à de très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines se soldant par un retard ou une prolongation du travail.

Le méloxicam peut altérer la fécondité et n'est donc pas recommandé chez les femmes qui essaient d'avoir un enfant. Le méloxicam peut retarder l'ovulation. On doit par conséquent songer à interrompre le traitement par le méloxicam chez les femmes qui ont de la difficulté à devenir enceintes ou qui font l'objet d'une évaluation de l'infertilité.

Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **TOXICOLOGIE**.

Allaitement :

TEVA-MELOXICAM est **CONTRE-INDIQUÉ** chez les femmes qui allaitent.

TEVA-MELOXICAM est **CONTRE-INDIQUÉ** chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé. Il a été démontré que les AINS se retrouvent dans le lait maternel.

Enfants (< 18 ans) :

Voir la section **CONTRE-INDICATIONS**. L'innocuité et l'efficacité du méloxicam n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les patients de plus de 65 ans (ci-après désignés comme personnes âgées ou aînés), et les patients frêles ou affaiblis sont plus sensibles aux divers effets indésirables des AINS, effets dont la fréquence augmente avec la dose et la durée du traitement. En outre, ces patients sont moins tolérants face aux ulcères et aux hémorragies. D'ailleurs, la plupart des comptes rendus faisant état de réactions GI mortelles concernent cette population de patients. Les patients âgés sont également exposés à un risque de lésions de la portion inférieure de l'œsophage, y compris l'ulcération et l'hémorragie. On doit donc envisager d'administrer à ces patients une dose initiale plus faible que la dose habituellement recommandée, de personnaliser la posologie au besoin et de surveiller de près la réaction de ces sujets.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La liste suivante présente quelques-unes des mesures de surveillance et des épreuves de laboratoire recommandées chez les patients sous méloxicam.

Épreuves de laboratoire :

- Potassium (fonction rénale, hyperkaliémie)
- RNI/effets des anticoagulants (anticoagulothérapie orale concomitante)
- Transaminases sériques et autres épreuves de la fonction hépatique (fonction hépatique)
- Paramètres de la fonction rénale, tels que créatinine et urée sériques (en cas d'administration concomitante de méthotrexate, de diurétiques, de cyclosporine, d'inhibiteurs de l'ECA ou de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine, de même que chez les patients sensibles; vérification des effets rénaux du méloxicam, c.-à-d. altération de la fonction rénale ou déshydratation)
- Concentrations plasmatiques de lithium (en cas d'administration concomitante de lithium)

- Numérations globulaires et formule leucocytaire (en cas d'administration concomitante de méthotrexate)

Surveillance :

- Patients présentant des symptômes GI
- Patients sous anticoagulothérapie orale (voir ci-dessus)
- Tension artérielle (en cas d'administration concomitante d'antihypertenseurs ainsi que chez les patients hypersensibles souffrant de rétention liquidienne)
- Évaluation ophtalmologique (chez les patients sous traitement prolongé)

Grossesse : On recommande de surveiller le volume du liquide amniotique de près chez les femmes qui reçoivent TEVA-MELOXICAM durant la période comprise entre le milieu de la grossesse (vers la 20^e semaine) et la fin du deuxième trimestre, car cet agent peut non seulement entraîner une diminution du liquide amniotique mais également un oligohydramnios (voir Populations et cas particuliers). L'utilisation de TEVA-MELOXICAM est contre-indiquée durant le troisième trimestre de la grossesse.

Pour plus de renseignements, reportez-vous aux sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'information nécessaire pour compiler les données suivantes est tirée d'études cliniques menées auprès de 14 325 patients ayant reçu des doses quotidiennes orales de 7,5 et 15 mg de méloxicam 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 de données tirées d'essais cliniques regroupant 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 2185 patients. Une exposition au méloxicam pendant un maximum de 6 mois a été obtenue chez 1 642 patients, ainsi qu'une exposition pendant un maximum de 1 an chez 1031 patients et pendant plus de 1 an chez 471 patients.

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

Effets indésirables fréquents :

Les effets indésirables suivants, qui peuvent avoir un lien de causalité avec l'administration du méloxicam, sont survenus à une fréquence ≥ 1 %.

Appareil digestif :	dyspepsie, nausées, douleur abdominale, diarrhée
Peau et annexes :	éruption cutanée

Système nerveux central : sensation de tête légère, céphalées

Effets indésirables graves :

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés en lien avec l'utilisation du méloxicam :

- Ulcération, perforation ou hémorragie gastro-intestinales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif** 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 angioneurotique, éruption cutanée, 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 Fonction rénale, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Antihypertenseurs, Cyclosporine ou tacrolimus, Diurétiques et méthotrexate**);
- Troubles visuels, y compris vue brouillée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction neurologique et Fonction visuelle**).
- 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 – Appareil cardiovasculaire et Fonction rénale – 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, sensation de tête légère (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction neurologique**);
- Acouphène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction neurologique**).

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

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

Tableau I – Effets indésirables survenus dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo ou agent actif portant sur l'arthrose (107.181) à une fréquence $\geq 1\%$, selon le traitement – termes privilégiés

Classes de systèmes d'organes MedDRA Terminologie MedDRA	Traitement administré											
	Placebo		Méloxicam 3,75 mg		Méloxicam 7,5 mg		Méloxicam 15 mg		Diclofénac 100 mg		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Données sommaires												
N ^{bre} total de pts traités	157	100,0	154	100,0	154	100,0	156	100,0	153	100,0	774	100,0
Patients ayant subi un effet indésirable	28	17,8	34	22,1	31	20,1	26	16,7	34	22,2	153	19,8
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	1	0,6	1	0,6	1	0,6	1	0,6	2	1,3	6	0,8
Acouphène	1	0,6	1	0,6	0	0,0	0	0,0	2	1,3	4	0,5
Troubles gastro-intestinaux	15	9,6	19	12,3	21	13,6	14	9,0	22	14,4	91	11,8
Douleur abdominale	3	1,9	2	1,3	2	1,3	3	1,9	2	1,3	12	1,6
Constipation	3	1,9	1	0,6	2	1,3	0	0,0	4	2,6	10	1,3
Diarrhée	4	2,5	1	0,6	8	5,2	2	1,3	4	2,6	19	2,5
Sécheresse de la bouche	0	0,0	1	0,6	0	0,0	0	0,0	2	1,3	3	0,4
Dyspepsie	5	3,2	6	3,9	5	3,2	6	3,8	6	3,9	28	3,6
Flatulences	5	3,2	5	3,2	4	2,6	3	1,9	4	2,6	21	2,7
Reflux gastro-cesophagien	0	0,0	0	0,0	1	0,6	3	1,9	2	1,3	6	0,8
Nausées	0	0,0	7	4,5	4	2,6	1	0,6	5	3,3	17	2,2
Effets généraux ou réactions 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 de l'alimentation	2	1,3	1	0,6	2	1,3	2	1,3	1	0,7	8	1,0
Augmentation de l'appétit	1	0,6	1	0,6	0	0,0	2	1,3	0	0,0	4	0,5
Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs	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
Céphalées	6	3,8	4	2,6	1	0,6	1	0,6	3	2,0	15	1,9
Troubles cutanés et	2	1,3	3	1,9	4	2,6	5	3,2	2	1,3	16	2,1

Classes de systèmes d'organes MedDRA Terminologie MedDRA	Traitement administré											
	Placebo		Méloxicam 3,75 mg		Méloxicam 7,5 mg		Méloxicam 15 mg		Diclofénac 100 mg		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
sous-cutanés												
Hyperhidrose	0	0,0	1	0,6	0	0,0	2	1,3	0	0,0	3	0,4
Éruption	1	0,6	1	0,6	2	1,3	0	0,0	0	0,0	4	0,5
Troubles vasculaires	2	1,3	1	0,6	0	0,0	2	1,3	1	0,7	6	0,8
Hypertension	2	1,3	1	0,6	0	0,0	1	0,6	0	0,0	4	0,5

Les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence ≥ 1 % dans le cadre d'un essai clinique à double insu et à répartition aléatoire comparatif avec placebo et agent actif de 12 semaines portant sur la polyarthrite rhumatoïde (étude 107.183) sont présentés au tableau II. Le diclofénac (150 mg/jour) a été administré à 182 patients comme agent de comparaison.

Tableau II – Effets indésirables survenus dans le cadre d’un essai comparatif avec placebo ou agent actif portant sur la polyarthrite rhumatoïde (107.183) à une fréquence ≥ 1 %, selon le traitement – termes privilégiés

Classes de systèmes d’organes MedDRA Terminologie MedDRA	Traitement administré											
	Placebo		Méloxicam 7,5 mg		Méloxicam 15 mg		Méloxicam 22,5 mg		Diclofenac 150 mg		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Données sommaires												
N ^{bre} total de pts traités	178	100,0	176	100,0	185	100,0	177	100,0	182	100,0	898	100,0
Patients ayant subi un effet indésirable	34	19,1	38	21,6	38	20,5	31	17,5	40	22,0	181	20,2
Troubles sanguins et lymphatiques	1	0,6	0	0,0	2	1,1	0	0,0	0	0,0	3	0,3
Anomalies des globules rouges	1	0,6	0	0,0	2	1,1	0	0,0	0	0,0	3	0,3
Troubles de l’oreille et du labyrinthe	0	0,0	0	0,0	2	1,1	1	0,6	0	0,0	3	0,3
Acouphène	0	0,0	0	0,0	2	1,1	1	0,6	0	0,0	3	0,3
Troubles oculaires	2	1,1	0	0,0	1	0,5	1	0,6	1	0,5	5	0,6
Troubles visuels	2	1,1	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	3	0,3
Troubles 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
Mélena	0	0,0	2	1,1	1	0,5	0	0,0	0	0,0	3	0,3
Ulcération buccale	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	2,3	0	0,0	4	0,4
Nausées	4	2,2	7	4,0	7	3,8	1	0,6	3	1,6	22	2,4
Vomissements	2	1,1	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	3	0,3
Effets généraux ou réactions au point 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
Edème gravitationnel	0	0,0	1	0,6	0	0,0	2	1,1	1	0,5	4	0,4
Troubles hépatobiliaires	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	2	1,1	3	0,3
Dysfonctionnement hépatique	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	2	1,1	3	0,3
Anomalies des épreuves de laboratoire	1	0,6	0	0,0	2	1,1	3	1,7	2	1,1	8	0,9
Hausse du taux d’urée dans le sang	0	0,0	0	0,0	1	0,5	1	0,6	2	1,1	4	0,4
Diminution de la clairance de la créatinine	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
Céphalées	6	3,4	2	1,1	3	1,6	0	0,0	4	2,2	15	1,7

Classes de systèmes d'organes MedDRA Terminologie MedDRA	Traitement administré											
	Placebo		Méloxicam 7,5 mg		Méloxicam 15 mg		Méloxicam 22,5 mg		Diclofenac 150 mg		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
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 cutanés et sous-cutanés	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	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 peu courants (< 1 %) observés dans les études cliniques

La liste qui suit présente, indépendamment de leur causalité, les divers effets indésirables survenus chez < 1 % des quelque 14 325 patients ayant reçu 7,5 mg ou 15 mg de méloxicam dans le cadre d'essais cliniques. Les indications suivantes ont été étudiées dans ces essais cliniques : arthrose et polyarthrite rhumatoïde (indications approuvées); spondylarthrite ankylosante, sciatalgie et lombalgie (indications non approuvées).

Appareil cardiovasculaire :

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

Appareil circulatoire :

Variations de la numération globulaire, dont la formule leucocytaire, leucopénie, purpura, thrombocytopénie et anémie.

Appareil digestif :

Colite, sécheresse de la bouche, ulcère duodéal, éructations, œsophagite, ulcère gastrique, gastrite, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gastro-intestinale (occulte ou macroscopique), hématomèse, 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-intestinales peuvent avoir des conséquences mortelles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – Appareil digestif).

Appareil respiratoire :

Asthme, bronchospasme, dyspnée.

Appareil urinaire :

Albuminurie, anomalies de la fonction rénale (élévation du taux d'urée et/ou de créatinine sériques), hématurie, insuffisance rénale aiguë.

Facultés mentales :

Perturbation onirique, anxiété, augmentation de l'appétit, confusion, dépression, nervosité, somnolence.

Fonctions hépatique et biliaire :

Hépatite, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (p. ex. augmentation des transaminases ou de la bilirubine).

Fréquence et rythme cardiaques :

Arythmie, palpitations, tachycardie.

Métabolisme et nutrition :

Déshydratation.

Organisme entier :

Réaction allergique, œdème facial, fatigue, fièvre, bouffées de chaleur, malaise, syncope, perte pondérale, gain pondéral.

Peau et annexes cutanées :

Alopécie, œdème de Quincke, éruption bulleuse, dermatite bulleuse, réaction de photosensibilité, prurit, transpiration abondante, stomatite, urticaire.

Fréquence et rythme cardiaques :

Arythmie, palpitations, tachycardie.

Sens :

Vue anormale (y compris la vue brouillée), conjonctivite, dysgueusie, acouphène.

Systèmes nerveux central et périphérique :

Convulsions, étourdissements, paresthésie, tremblements, vertiges, acouphène, somnolence.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Quelques patients ayant pris part aux essais cliniques sur l'arthrose (étude 107.181) et la polyarthrite rhumatoïde (étude 107.183) ont présenté des anomalies hématologiques ou biologiques d'une pertinence clinique possible. On a relevé plusieurs cas de diminution des globules rouges, tant chez les sujets traités par le méloxicam (1,1 %) que chez les patients ayant reçu le placebo (0,7 %). On a aussi constaté une augmentation du nombre de globules rouges chez des patients sous placebo (0,7 %). Une hausse du potassium sérique a été observée tant chez des patients sous méloxicam (7,5 mg : 0,7%, 15 mg : 1,7 %) que chez des patients sous placebo (1,3 %). Une hausse du taux d'azote uréique dans le sang et de la créatininémie a été observée chez les patients traités par le méloxicam (respectivement 1,3 % et 2,0 %).

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Sont énumérées ci-après d'autres manifestations indésirables graves associées au méloxicam de façon temporelle qui ont été signalées dans le monde depuis sa commercialisation. Comme ces manifestations sont déclarées spontanément au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir clairement un lien de causalité avec l'exposition au méloxicam.

Appareil circulatoire :

Agranulocytose.

Appareil digestif :

Hépatite, gastrite.

Appareil génito-urinaire :

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

Appareil respiratoire :

Crise d'asthme chez les personnes allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux autres AINS.

Dermatologie :

Réactions bulleuses, érythème polymorphe, réaction de photosensibilité, syndrome de Stevens Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

Fonctions hépatique et biliaire :

Ictère, insuffisance hépatique.

Réactions d'hypersensibilité :

Œdème angioneurotique et réactions d'hypersensibilité immédiate, réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques, choc.

Système nerveux central :

Confusion et désorientation, variations de l'humeur.

Troubles reproducteurs et mammaires :

Infertilité féminine, retard de l'ovulation.

Troubles de la vue :

Conjonctivite, troubles visuels, dont la vue brouillée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions avec le cytochrome P₄₅₀

Le méloxicam 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 la peroxydase. Le potentiel d'interaction pharmacocinétique devrait être pris en considération lorsque le méloxicam est administré en association avec des médicaments qui inhibent le CYP 2C9 ou le CYP 3A4, ou encore qui sont métabolisés par ces isoenzymes.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau III – Interactions médicament-médicament potentielles ou établies

Méloxicam	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS	<u>EC</u>	L'administration concomitante d'aspirine (1000 mg TID) à des volontaires en bonne santé a eu tendance à faire augmenter l'ASC (10 %) et la C _{max} (24 %) du méloxicam. Le taux d'ulcérations GI et d'autres complications peut être plus élevé en cas d'administration concomitante d'aspirine à faibles doses et de méloxicam qu'en cas d'administration de méloxicam seul. Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent nuire à l'effet antiplaquettaire de l'aspirine à faibles doses, possiblement en lui disputant l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1.	La portée clinique de l'administration de ce produit en concomitance avec de l'aspirine (1000 mg TID) n'est pas connue. Le méloxicam ne peut être substitué à l'aspirine pour la prophylaxie cardiovasculaire. L'utilisation concomitante de méloxicam et de tout autre AINS, y compris ceux qui sont offerts sans ordonnance (p. ex., AAS et ibuprofène) dans un but analgésique ou anti-inflammatoire N'EST PAS RECOMMANDÉE en raison de l'absence de données étayant les avantages synergiques et du risque additionnel d'effets indésirables (p. ex., augmentation du risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinales). L'emploi d'AAS à faibles doses dans un but cardioprotecteur fait exception, lorsqu'un autre AINS est utilisé à des fins analgésiques ou anti-inflammatoires. Toutefois, il ne faut pas oublier que ce type d'association d'AINS entraîne des effets indésirables additionnels.
Antiacides	<u>EC</u>	Aucune interaction pharmacocinétique due à l'administration concomitante d'antiacides n'a été observée.	Les comprimés de méloxicam peuvent être administrés indépendamment de la prise d'antiacides (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE –

			Pharmacocinétique).
Anticoagulants	<u>ÉC</u>	L'effet du méloxicam sur l'effet anticoagulant de la warfarine a été étudié chez un groupe de sujets en bonne santé recevant des doses quotidiennes de warfarine produisant un RNI (rapport normalisé international) de 1,2 à 1,8. Chez ces sujets, le méloxicam n'a perturbé ni la pharmacocinétique, ni l'effet anticoagulant moyen (déterminé par le temps de Quick) de la warfarine. Un sujet a cependant présenté une augmentation du RNI, qui est passé de 1,5 à 2.1.	Compte tenu de l'augmentation du risque d'hémorragie chez ces patients, on doit surveiller l'action anticoagulante de la warfarine ou des agents similaires chez les patients qui reçoivent du méloxicam en concomitance, en particulier dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modification de la posologie. L'administration conjointe de méloxicam et de warfarine doit être faite prudemment, car le RNI des patients sous warfarine peut subir des variations et le risque de complications hémorragiques peut augmenter lors de l'ajout d'un nouveau médicament au schéma thérapeutique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil circulatoire – Anticoagulants).
Antidiabétiques (sulfonylurées, méglinides)	<u>ÉC</u>	La combinaison du méloxicam avec certains produits médicinaux tels que les antidiabétiques oraux (sulfonylurées, natéglinide) peut donner lieu à des interactions – par l'entremise du CYP2C9 – susceptibles d'entraîner une augmentation des taux plasmatiques de ces agents et du méloxicam.	Les signes d'hypoglycémie doivent être surveillés de près chez les patients qui prennent des sulfonylurées ou du natéglinide en concomitance avec du méloxicam.
Antihypertenseurs	<u>ÉC</u>	Les AINS peuvent entraîner une diminution de l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les AINS et les inhibiteurs de l'ECA (ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) exercent un effet synergique sur la diminution de la filtration glomérulaire. Chez les patients atteints de dysfonctionnement rénal préexistant, ce phénomène peut mener à une insuffisance rénale aiguë.	L'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'un diurétique avec un AINS peut augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Compte tenu du fait que la pression sanguine peut occasionnellement augmenter de manière appréciable en pareille situation, la tension artérielle et la fonction rénale (électrolytes compris) doivent être surveillées de plus près dans ces circonstances.
Agents antiplaquettaires (AAS compris)	<u>ÉC</u>	En vertu de l'inhibition de la fonction plaquettaire qu'elle entraîne, la combinaison d'AINS, tels que le méloxicam,	Les effets sur la coagulation doivent être surveillés de près dans le cas où il est impossible d'éviter la prescription conjointe (voir MISES

		avec des agents antiplaquettaires, des anticoagulants oraux ou encore de l'héparine ou des thrombolytiques administrés par voie générale augmente le risque hémorragique.	EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil circulatoire).
Cholestyramine	<u>EC</u>	L'administration d'un prétraitement de quatre jours par la cholestyramine a produit une importante augmentation (50 %) de la clairance du méloxicam. Se sont ensuivies une diminution de la demi-vie, qui est passée de 19,2 heures à 12,5 heures, et une réduction de 35 % de l'ASC. Ce phénomène suggère l'existence d'une recirculation du méloxicam dans le tractus gastro-intestinal.	La portée clinique de cette interaction n'a pas été établie.
Cimétidine	<u>EC</u>	L'administration concomitante de 200 mg QID de cimétidine n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une dose unique de 30 mg de méloxicam.	
Cyclosporine ou tacrolimus	<u>EC</u>	Les AINS, en raison d'effets médiés par les prostaglandines rénales, peuvent augmenter la néphrotoxicité de la cyclosporine ou du tacrolimus.	La fonction rénale doit être surveillée pendant toute la durée d'un traitement combiné avec l'un ou l'autre de ces médicaments.
Digoxine	<u>EC</u>	L'administration quotidienne de 15 mg de méloxicam pendant 7 jours n'a pas eu d'incidence sur le profil de concentrations plasmatiques de la digoxine après l'administration de doses cliniques de β-acétyldigoxine pendant 7 jours. Des épreuves <i>in vitro</i> sur la liaison aux protéines montrent l'absence d'interaction entre le méloxicam et la digoxine.	
Diurétiques	<u>EC</u>	Des études cliniques, ainsi que des comptes rendus de pharmacovigilance, ont montré 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. Les études menées avec des produits contenant du	L'efficacité du diurétique et les signes de diminution de la fonction rénale doivent être surveillés de près durant le traitement des patients qui reçoivent du méloxicam en concomitance avec du furosémide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale).

		furosémide et du méloxicam n'ont révélé aucune diminution de l'effet natriurétique. L'administration de doses multiples de méloxicam ne modifie pas la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de doses uniques ou multiples de furosémide.	
Glucocorticoïdes	<u>ÉC</u>	Certaines études ont montré qu'en raison d'un effet synergique, l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables GI tels que l'ulcération et l'hémorragie, phénomène qui s'applique tout particulièrement aux personnes âgées (> 65 ans).	Employer avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif).
Lithium	<u>EC</u>	Une réduction de la clairance rénale du lithium et une hausse des concentrations plasmatiques pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été observées chez les patients ayant reçu des AINS au cours des études cliniques. Dans une étude menée chez des sujets en bonne santé, on a constaté que, par rapport à celles observées chez les sujet ne recevant que du lithium, l'ASC et les concentrations sériques moyennes de lithium précédant la dose ont accusé une augmentation de 21 % chez ceux qui recevaient 15 mg de méloxicam par jour en concomitance avec deux doses quotidiennes de lithium de 804 à 1072 mg. Ces effets ont été attribués au fait que TEVA-MELOXICAM inhibe la synthèse des prostaglandines rénales.	L'utilisation concomitante de lithium et d'AINS N'EST PAS RECOMMANDÉE. Si cette association est nécessaire, les concentrations plasmatiques de lithium doivent être surveillées de près lors de l'amorce du traitement et d'un ajustement posologique, ainsi qu'après l'interruption du traitement.
Méthotrexate	<u>EC</u>	Une étude menée chez 13 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a examiné les effets de l'administration de doses multiples de méloxicam sur la pharmacocinétique du méthotrexate administré une	La numération globulaire et la fonction rénale doivent être surveillées chez les patients qui doivent recevoir une combinaison de méthotrexate et d'AINS. Des précautions doivent être prises si l'AINS et le méthotrexate sont tous deux administrés dans un intervalle

		<p>fois par semaine. Le méloxicam 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 méloxicam de ses sites de liaison dans le sérum humain.</p> <p>L'administration concomitante d'AINS et d'agents potentiellement myélotoxiques, comme le méthotrexate, semble constituer un facteur de prédisposition à la survenue d'une cytopénie.</p> <p>Les AINS peuvent diminuer la sécrétion tubulaire du méthotrexate, entraînant ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques de ce dernier.</p>	<p>de moins de 3 jours, auquel cas la concentration plasmatique de méthotrexate peut augmenter et entraîner une toxicité accrue. Bien que l'administration concomitante de méloxicam n'ait pas eu d'incidence pertinente sur la pharmacocinétique du méthotrexate (15 mg/semaine), il convient de considérer qu'un traitement par AINS peut accroître la toxicité hématologique du méthotrexate.</p> <p>L'utilisation concomitante d'AINS N'EST PAS RECOMMANDÉE chez les patients qui reçoivent de fortes doses de méthotrexate (> 15 mg/semaine).</p> <p>Le risque d'interaction entre les AINS et le méthotrexate doit aussi être pris en considération chez les patients qui reçoivent de faibles doses de méthotrexate, en particulier s'ils souffrent d'insuffisance rénale.</p>
Contraceptifs oraux	<u>ÉC</u>	<p>Il n'existe pas de données concernant les interactions médicamenteuses possibles entre le méloxicam et les contraceptifs oraux.</p> <p>Une diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins a déjà été signalée, mais cette interaction causée par les AINS n'est toujours pas confirmée.</p>	
Corticostéroïdes oraux			Employer avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif).
Pemetrexed	<u>EC</u>	<p>Une étude a signalé une augmentation du taux de fréquence d'hématotoxicité (\geq grade 3) par suite de l'utilisation concomitante de méloxicam durant l'administration de pemetrexed.</p> <p>Selon une étude, l'utilisation concomitante d'AINS et de pemetrexed peut réduire la clairance du pemetrexed et en augmenter les concentrations</p>	<p>Il faut user de prudence lorsqu'on administre du pemetrexed en concomitance avec du méloxicam.</p> <p>Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 45 et 79 mL/min, l'administration de méloxicam — dans le cadre d'un traitement concomitant — doit être suspendue le jour même de l'administration du pemetrexed, ainsi que durant les 5 jours qui la précèdent et les 2 jours qui la</p>

		plasmatiques maximales.	suivent. Il faut surveiller de près les signes d'intoxication chez les patients qui doivent recevoir une combinaison de méloxicam et de pemetrexed, en particulier la myéлоdépression et les effets indésirables rénaux et gastro-intestinaux. Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 45 mL/min NE DOIVENT PAS recevoir de méloxicam et de pemetrexed en concomitance.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	<u>ÉC</u>	L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragies gastro-intestinales.	Employer avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif).

Légende : ÉC = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Interaction théorique

Autres interactions médicamenteuses

L'étude de la cinétique de population du méloxicam révèle qu'il n'existe pas d'interaction pertinente entre cet agent et la sulfasalazine, les sels d'or ou les glucocorticoïdes sur le plan de la pharmacocinétique du méloxicam. On ne dispose d'aucune donnée sur les interactions médicamenteuses entre le méloxicam et les produits suivants, administrés en concomitance : phénytoïne, acétaminophène, alcool, aminosides, butémide, colchicine, cyclosporine, indapamide, insuline, agents néphrotoxiques, AINS (autres que l'AAS), contraceptifs oraux, suppléments de potassium, probénécide, acide valproïque, zidovudine.

Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre TEVA-MELOXICAM et les aliments.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre TEVA-MELOXICAM et les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi si TEVA-MELOXICAM avait des effets sur les résultats des épreuves de laboratoire.

Interactions médicament-habitudes de vie

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines :

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de TEVA-MELOXICAM sur la capacité de conduire une voiture ou d'utiliser des machines. Néanmoins, il faut avertir les patients que la

prise de ce médicament peut causer des effets indésirables comme des troubles visuels, des étourdissements, de la somnolence, des vertiges et d'autres troubles du système nerveux central (SNC). Par conséquent, les patients qui présentent un de ces symptômes doivent éviter les tâches pouvant être dangereuses, telles que la conduite d'une automobile ou l'utilisation de machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Chez les patients présentant un risque plus élevé de réactions indésirables (p. ex. patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, personnes âgées ou insuffisants rénaux), la dose initiale doit être de 7,5 mg, une fois par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La dose quotidienne maximale recommandée de TEVA-MELOXICAM en comprimés est de 15 mg.

Dose recommandée et ajustement posologique

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

Arthrose douloureuse :

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

Polyarthrite rhumatoïde :

Administrer 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.

TEVA-MELOXICAM peut être pris à n'importe quel moment de la journée, sans égard aux repas.

Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

TEVA-MELOXICAM est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique marquée ou d'hépatopathie évolutive.

Voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** – **Populations et états particuliers** – Insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'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). TEVA-MELOXICAM est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) chez les patients non dialysés, ainsi qu'en cas de néphropathie progressive (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Chez les patients hémodialysés atteints d'une insuffisance rénale terminale, la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 7,5 mg par jour.

Voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et états particuliers** – Insuffisance rénale.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Chez les patients âgés, frêles ou affaiblis, il faut envisager d'amorcer le traitement à une dose plus faible que la dose habituellement recommandée, en ajustant celle-ci au besoin et en assurant 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 états particuliers** – Personnes âgées.

Dose oubliée

Le patient qui oublie une dose ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais simplement poursuivre son traitement le lendemain, comme d'habitude.

SURDOSAGE

On dispose de données limitées concernant le surdosage de méloxicam. Quatre personnes ont pris 6 à 11 fois la dose la plus élevée recommandée; toutes se sont rétablies. La cholestyramine est reconnue pour accélérer la clairance du méloxicam.

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

En cas de surdosage d'un AINS, il faut appliquer un traitement symptomatique ainsi que des mesures de soutien. 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 n'est pas très utile pour traiter un cas de surdosage. L'administration de charbon activé est recommandée pour les patients se présentant 1 à 2 heures après le surdosage.

L'administration de charbon activé peut être répétée en cas de surdosage plus grave ou chez les patients présentant des symptômes graves. L'élimination accélérée du méloxicam par l'administration orale de doses de 4 mg de cholestyramine à raison de trois fois par jour a été démontrée au cours d'une étude clinique. L'administration de la cholestyramine peut s'avérer utile après un surdosage. La diurèse forcée, l'alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémo perfusion peuvent s'avérer inutiles en raison de l'ampleur du taux de liaison aux protéines.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui exerce des activités anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques chez les animaux. Le méloxicam a montré une activité anti-inflammatoire puissante dans tous les modèles standard d'inflammation. On pense que les AINS exercent leurs effets pharmacologiques principalement par l'inhibition de la cyclooxygénase (COX). À son tour, l'inhibition de cette enzyme entraîne l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines et d'autres autacoïdes, substances faisant office de médiateurs biologiques puissants intervenant dans diverses fonctions physiologiques et diverses pathologies.

À ce jour, deux isoenzymes de la COX ont été identifiées et caractérisées, notamment, la COX-1 et la COX-2, dont les propriétés intrinsèques, les contrôles de l'expression et l'emplacement diffèrent. La COX-1 a été décrite comme une enzyme constitutive que l'on retrouve dans de nombreux tissus, dont le tube digestif, les reins, les poumons, le cerveau et les plaquettes. En revanche, la COX-2 est essentiellement une enzyme inductible, à distribution limitée et exprimée en taux élevé dans les tissus enflammés. On croit que la COX-2 joue un rôle dans la réponse inflammatoire. Des études récentes ont montré que l'inhibition différentielle de ces deux isoenzymes était associée à un profil biologique différent. Le méloxicam exerce une inhibition sélective envers la COX-2 dans plusieurs systèmes *in vitro*, ce dont témoigne le fait qu'en concentrations proches des concentrations thérapeutiques à l'équilibre dans le plasma, l'inhibition dose-dépendante de la COX-2 est supérieure à l'inhibition de la COX-1. Les prostaglandines produites par les cyclooxygénases ne sont pas les seuls facteurs jouant un rôle dans la protection de la muqueuse gastrique.

Une étude pharmacologique menée chez l'être humain a comparé les effets d'une dose de méloxicam de 7,5 mg/jour et d'une dose d'indométacine de 25 mg trois fois par jour sur l'agrégation plaquettaire et la formation plaquettaire de la thromboxane, lesquelles dépendent exclusivement de la COX-1 et sur l'élimination des prostaglandines rénales (PGE₂). L'agrégation plaquettaire et la formation de la thromboxane ont été presque complètement inhibées par l'indométacine, mais elles n'ont pas été influencées par le méloxicam. Le méloxicam n'a exercé aucun effet significatif sur l'élimination urinaire de la PGE₂, alors que l'indométacine a diminué l'élimination urinaire de la PGE₂ de 43 %.

Dans une autre étude, le méloxicam (7,5 mg et 15 mg) a montré une inhibition *ex vivo* plus prononcée de la COX-2, caractérisée par une inhibition plus marquée de la production de PGE₂ stimulée par le complexe lipopolysaccharide (COX-2), comparativement à la formation de thromboxane sérique (COX-1).

Il a été établi, au cours de divers tests *in vitro* et *ex vivo*, que le méloxicam inhibe la COX-2. L'inhibition de la thromboxane dans les plaquettes et, par conséquent, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, procèdent de l'inhibition de la COX-1. L'inhibition de la thromboxane plaquettaire par le méloxicam (par l'intermédiaire de l'inhibition de la COX-1) est fonction de la dose et s'avère incomplète aux doses anti-inflammatoires. C'est pourquoi aucune inhibition significative de l'agrégation plaquettaire n'a été observée avec le méloxicam aux doses thérapeutiques recommandées de 7,5 mg et de 15 mg par jour.

L'inhibition de la COX-2 bloque également la production de la prostacycline systémique. L'inhibition de la prostacycline peut avoir un effet prothrombotique.

Aucune étude prospective, comparative 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** – Mécanisme d'action.

Pharmacocinétique

Absorption :

La biodisponibilité absolue des capsules de méloxicam est d'environ 89 % à la suite de l'administration d'une dose orale unique de 30 mg, comparativement à une injection par bolus intraveineux de 30 mg. Il a été démontré que les capsules de méloxicam étaient bioéquivalentes aux comprimés de méloxicam. Après administration de doses uniques par voie intraveineuse, la pharmacocinétique était proportionnelle à la dose sur l'intervalle posologique allant de 5 mg à 60 mg. Après administration de plusieurs doses orales, la pharmacocinétique des capsules de méloxicam était proportionnelle à la dose sur l'intervalle posologique allant de 7,5 à 15 mg. La C_{max} moyenne a été atteinte en 4 à 5 heures après l'administration à jeun d'un comprimé de méloxicam à 7,5 mg, ce qui a permis de mettre en évidence une absorption prolongée du médicament. Le taux d'absorption n'a pas été modifié par l'administration de doses multiples, ce qui semble indiquer que le méloxicam présente une pharmacocinétique linéaire. Après l'administration de doses multiples, l'état d'équilibre a été atteint au jour 5. Un second pic de concentration de méloxicam a été atteint environ 12 à 14 heures après la dose, laissant entrevoir la possibilité d'une voie de recirculation du méloxicam dans le tube digestif.

L'administration de doses quotidiennes de 7,5 mg et de 15 mg produit des concentrations plasmatiques moyennes relativement stables, la C_{min} et la C_{max} à l'équilibre étant respectivement de 0,4 mcg/mL et de 1,0 mcg/mL dans le premier cas et de 0,8 mcg/mL et de 2,0 mcg/mL dans le second.

Tableau IV – Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre et après administration d'une dose unique de 15 mg de meloxicam par voie orale (moyenne et %)¹

Paramètres pharmacocinétiques (% CV)		État d'équilibre						Dose unique			
		Hommes adultes en bonne santé (alimentés)²		Hommes âgés (alimentés)²		Femmes âgées (alimentées)²		Insuffisance rénale (sujets à jeun)		Insuffisance hépatique (sujets à jeun)	
		15 mg³		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/f⁴	[L]	10	-36	15	-42	10	-30	26	-44	14	-29

1) Les valeurs des paramètres du tableau proviennent de diverses études.

2) Aliments à faible teneur en gras.

3) Comprimés TEVA-MELOXICAM.

4) $Vz/f = \text{dose}/(\text{ASC} \cdot K_{el})$.

Effets de l'alimentation et des antiacides :

L'administration du médicament après la prise d'un petit déjeuner à teneur élevée en lipides (75 g) n'a pas modifié le taux d'absorption des capsules de méloxicam, mais a entraîné une augmentation de 22 % de la C_{max}. Les valeurs moyennes de la C_{max} ont été atteintes 5 et 6 heures après l'administration. L'administration concomitante du méloxicam et d'antiacides n'a fait ressortir aucune interaction pharmacocinétique. Les comprimés TEVA-MELOXICAM peuvent être administrés sans tenir compte de l'heure des repas ni de la prise d'antiacides.

Distribution :

Le volume de distribution moyen (V_{éq}) du méloxicam s'élève à environ 10 L. Le méloxicam se lie à environ 99,4 % aux protéines plasmatiques humaines (principalement à l'albumine) dans l'intervalle des doses thérapeutiques. Le taux de liaison aux protéines est indépendant de la concentration du médicament dans l'intervalle des concentrations cliniquement pertinentes, mais il baisse à environ 99 % chez les patients souffrant de néphropathie. Après administration d'une dose par voie orale, la pénétration du méloxicam dans les globules rouges humains est inférieure à 10 %. Après administration d'une dose radiomarquée, plus de 90 % de la radioactivité détectée dans le plasma se retrouve sous forme de méloxicam inchangé.

Après l'administration d'une dose orale unique, les concentrations de méloxicam dans le liquide synovial se situent entre 40 % et 50 % des concentrations plasmatiques. La fraction libre dans le liquide synovial est 2,5 fois plus élevée que dans le plasma, et ce, en raison de la teneur moins élevée en albumine dans le liquide synovial comparativement au plasma. L'importance clinique de la pénétration du méloxicam dans le liquide synovial est inconnue.

Métabolisme :

Le méloxicam est presque entièrement métabolisé en quatre métabolites inactifs sur le plan pharmacologique. Provenant du métabolisme induit par le cytochrome P450, le principal métabolite, le 5'-carboxyméloxicam (60 % de la dose), est formé par oxydation d'un métabolite

intermédiaire – le 5'-hydroxyméthylméloxicam – également excrété à un moindre degré (9 % de la dose). Des études *in vitro* ont montré que le CYP 2C9 joue un rôle important dans cette voie métabolique, alors que la contribution du CYP 3A4 est de moindre importance. L'activité peroxydasique des patients est sans doute responsable des deux autres métabolites, qui représentent respectivement 16 % et 4 % de la dose administrée.

Excrétion :

Le méloxicam est principalement éliminé sous forme de métabolites, lesquels se retrouvent autant dans les urines que dans les fèces. Seules des traces de la molécule mère inchangée sont retrouvées dans les urines (0,2 %) et les fèces (1,6 %). L'ampleur de l'excrétion urinaire a été confirmée pour des doses multiples non marquées de 7,5 mg : 0,5 %, 6 % et 13 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de méloxicam, de 5'-hydroxyméthylméloxicam et de 5'-carboxyméloxicam, respectivement. Une importante sécrétion biliaire et/ou entérale du médicament a été démontrée lorsque la prise orale de cholestyramine, après l'injection d'une dose unique de méloxicam par voie intraveineuse, a fait diminuer l'ASC du méloxicam 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 dans l'intervalle des doses thérapeutiques. La clairance plasmatique varie entre 7 et 9 mL/min.

Populations et états particuliers

Enfants :

Au cours d'une étude menée auprès de 36 enfants, des mesures cinétiques ont été effectuées chez 18 enfants recevant des doses de 0,25 mg/kg de poids corporel sous forme d'une suspension orale. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) (-34 %) et l'ASC $_{0-\infty}$ (-28 %) avaient tendance à être moins élevées chez le groupe d'enfants plus jeunes (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 comparables tant chez les enfants plus âgés que chez les adultes. La demi-vie d'élimination plasmatique (13 h) était comparable dans les deux groupes, et semblait être plus courte que celle observée chez les adultes (15 à 20 h).

Personnes âgées :

Les hommes âgés (≥ 65 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de méloxicam et une pharmacocinétique à l'état d'équilibre semblables à celles des hommes plus jeunes. Les femmes âgées (≥ 65 ans) ont présenté une ASC et une C_{max} à l'équilibre plus élevées (47 % et 32 % respectivement) ainsi qu'une demi-vie d'élimination plus longue que les femmes plus jeunes (< 55 ans) après la normalisation du poids corporel. Les femmes âgées ont aussi obtenu des valeurs de l'ASC plus élevées et des demi-vies d'élimination plus longues que les hommes plus jeunes (< 65 ans). Malgré l'élévation des concentrations totales chez les femmes âgées, le profil des manifestations indésirables était comparable pour les deux populations âgées. Les femmes âgées présentaient une fraction libre plus petite comparativement à celle observée chez les hommes âgés.

Chez les sujets âgés, la clairance plasmatique moyenne à l'équilibre était légèrement inférieure à celle observée chez leurs cadets.

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 méloxicam, la demi-vie d'élimination moyenne était de 19,5 heures dans le groupe de femmes contre 23,4 heures dans le groupe d'hommes. À l'état d'équilibre, les données obtenues étaient similaires (17,9 heures contre 21,4 heures). Cette différence pharmacocinétique attribuable au sexe ne revêt probablement aucune importance clinique. La pharmacocinétique était linéaire et aucune différence appréciable en termes de C_{\max} ou de t_{\max} n'a été observée entre les sexes.

Race :

D'après les données pharmacocinétiques obtenues chez des patients japonais, la clairance du méloxicam semble plus faible que celle observée chez des patients de race blanche; toutefois, en raison de la grande variabilité observée entre les sujets, on estime que cette différence ne requiert pas d'ajustement posologique.

Insuffisance hépatique :

Après l'administration d'une dose unique de 15 mg de méloxicam, on n'a pas observé de différence marquée des concentrations plasmatiques chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe I de Child-Pugh) ou modérée (classe II de Child-Pugh) par rapport aux sujets volontaires en bonne santé. L'insuffisance hépatique n'a pas eu d'influence sur la liaison du méloxicam aux protéines. Aucun ajustement de la dose n'a été nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe III de Child-Pugh) n'ont pas fait l'objet d'études adéquates.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du méloxicam a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés. Les concentrations plasmatiques totales du médicament diminuaient selon le degré de gravité de l'insuffisance rénale, alors que l'ASC de la fraction libre restait comparable. La clairance totale du méloxicam a augmenté chez ces patients, probablement en raison de l'augmentation de la fraction libre, ce qui a donné lieu à une élévation de la clairance métabolique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ($ClCr > 30$ mL/min ou $> 0,50$ mL/sec). Les patients souffrant d'insuffisance rénale grave n'ont pas fait l'objet d'études adéquates. L'administration de méloxicam chez des sujets atteints d'insuffisance rénale grave est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – Néphropathie avancée, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – **Insuffisance rénale**).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, l'augmentation du volume de distribution peut entraîner des concentrations de méloxicam libre plus élevées.

Hémodialyse :

Après administration d'une dose unique de méloxicam, les concentrations plasmatiques maximales (C_{\max}) de la fraction libre étaient plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance

rénale sous hémodialyse chronique (fraction libre de 1 %) que chez les sujets volontaires en bonne santé (fraction libre de 0,3 %). L'hémodialyse n'a pas permis de réduire la concentration totale du médicament dans le plasma; par conséquent, l'administration de doses supplémentaires n'est pas nécessaire après une hémodialyse. Le méloxicam n'est pas dialysable.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver ce médicament au sec, à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés TEVA-MELOXICAM

Comprimés de 7,5 mg : Chaque comprimé rond, biconvexe, jaune pastel, portant l'inscription **N** gravée d'un côté et **7.5** de l'autre côté, contient 7,5 mg de méloxicam.

Comprimés de 15 mg : Chaque comprimé rond, sécable, jaune pastel, portant l'inscription **N** gravée d'un côté et **1 | 5** de l'autre côté, contient 15 mg de méloxicam.

Chaque teneur est offerte en boîtes de 30 doses unitaires (2 x 5) et en flacons de PÉHD contenant 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, citrate de sodium dihydraté, crospovidone, lactose monohydraté, polyvidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

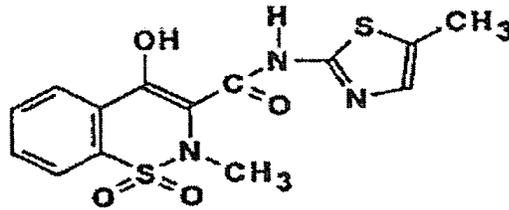
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Méloxicom
Dénomination systématique :	4-Hydroxy-2-méthyl-N-(5-méthyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde
Formule moléculaire :	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ S ₂
Masse moléculaire :	351,4 g/mol

Formule développée :



Description : Le méloxicom est un solide de couleur jaune, pratiquement insoluble dans l'eau, mais plus soluble en milieu fortement acide ou alcalin. Il est très légèrement soluble dans le méthanol. Les valeurs de pKa du méloxicom sont de 1,1 et de 4,2.

ÉTUDES CLINIQUES

Étude de bioéquivalence

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de méloxicam de 15 mg — Teva-Meloxicam et Mobicox^{MD} — mesurés au cours d'une étude de biodisponibilité comparative à deux facteurs durant laquelle des adultes de sexe masculin en bonne santé âgés de 19 à 54 ans (inclusivement) ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique des médicaments en conditions de jeune.

**Résumé des données de biodisponibilité comparative
Comprimés Teva-Meloxicam**

Teva-Meloxicam (N = 25) (1 comprimé de méloxicam de 15 mg, administré à jeun) D'après les données mesurées Non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	TEVA- MELOXICAM (1 x 15 mg)	Mobicox ^{MD} (1 x 15 mg)**	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng·h/mL)	50281,6 53243,7 (37)	51391,7 54226,8 (34)	97,84	92,69 – 103,28
ASC _I (ng·h/mL)	56103,1 60705,0 (49)	55861,9 61129,5 (49)	100,43	96,13 – 104,93
C _{MAX} (ng/mL)	1448,4 1491,4 (25)	1553,7 1584,6 (22)	93,22	86,65 – 100,29
t _{MAX} * (h)	4,60 (30)	4,32 (23)		
t _{1/2} * (h)	25,54 (41)	24,66 (45)		

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

** Comprimés Mobicox^{MD} de 15 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée) achetés au Canada.

Essais cliniques

Les études cliniques à répartition aléatoire sur le méloxicam N'AVAIENT PAS pour objectif de déceler des différences à long terme quant aux effets cardiovasculaires.

Aucune étude prospective à long terme n'a été effectuée afin de comparer la fréquence d'effets indésirables graves et cliniquement significatifs sur la partie supérieure du tube digestif chez les patients sous méloxicam par rapport aux patients prenant d'autres AINS.

Arthrose

Étude 107.181

L'emploi du méloxicam pour le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose du genou et de la hanche a été évalué lors d'une étude comparative à double insu et à répartition aléatoire, menée auprès de 774 patients qui ont reçu pendant 12 semaines du méloxicam (n = 464), un placebo (n = 157) ou du diclofénac (n = 153). Le méloxicam (3,75 mg, 7,5 mg et 15 mg par jour) a été comparé au placebo et au diclofénac (100 mg) (voir le tableau V). Les quatre principaux

critères d'évaluation étaient l'évaluation globale de l'investigateur, l'évaluation globale du patient, l'évaluation de la douleur par le patient et le score WOMAC total (questionnaire à remplir par le patient portant sur la douleur, la capacité fonctionnelle et la raideur) (voir le tableau VI). Dans les groupes de patients recevant 7,5 mg de méloxicam par jour et 15 mg de méloxicam par jour, on a constaté une amélioration significative de chaque critère d'évaluation comparativement au groupe placebo (voir le tableau VI).

Polyarthrite rhumatoïde

Étude 107.183

Une étude comparative avec placebo et agent actif, menée à double insu, d'une durée de 12 semaines, a également été effectuée afin d'évaluer la gamme posologique complète du méloxicam (7,5 mg, 15 mg et 22,5 mg) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans une seule étude (voir le tableau V). Dans cette étude, 894 patients au total ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo (n = 177), du méloxicam (7,5 mg, 15 mg, 22 mg; n = 536) ou du diclofénac (2 x 75 mg; n = 181) (voir le tableau V). Un témoin actif de 2 x 75 mg de diclofénac a été ajouté pour évaluer la sensibilité de l'étude. Les doses de méloxicam à 7,5 mg et à 22,5 mg étaient statistiquement supérieures au placebo pour tous les critères d'évaluation principaux, alors que la dose de 15 mg était statistiquement supérieure pour trois critères d'évaluation principaux sur cinq (voir le tableau VI). Le diclofénac s'est révélé supérieur au placebo pour quatre critères d'évaluation principaux sur cinq. Tous les traitements actifs étaient significativement supérieurs au placebo pour les critères d'évaluation secondaires tels que l'abandon pour cause d'inefficacité, l'évaluation globale de l'efficacité par le patient et l'investigateur, l'évaluation par le patient quant au changement de l'arthrite et après ajustement en fonction de la valeur initiale pour le questionnaire modifié de l'évaluation de l'état de santé. L'évaluation de l'efficacité après 4 semaines a révélé des différences significatives entre les doses plus élevées de méloxicam et le placebo, mais pas entre la dose de 7,5 mg de méloxicam et le placebo, ce qui porte à croire que la dose de 7,5 mg pourrait être utile dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais que la survenue de poussées aiguës pourrait nécessiter une dose initiale plus élevée.

Données démographiques et modalités des essais

Tableau V – Résumé des données démographiques des essais cliniques menés sur l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde

N° de l'étude	Modalité de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement et agent de comparaison	Sujets répartis aléatoirement et traités (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
Essai clinique sur l'arthrose					
107.181	Essai clinique multicentrique à double insu et à double placebo, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	3,75 mg/jour, 7,5 mg/jour et 15 mg/jour, par voie orale, pendant 12 semaines, diclofénac à 100 mg, placebo	774	62 – 64 ans	506 femmes 268 hommes

N° de l'étude	Modalité de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement et agent de comparaison	Sujets répartis aléatoirement et traités (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
Essai clinique sur la polyarthrite rhumatoïde					
107.183	Essai clinique multicentrique à double insu et à double placebo, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	7,5 mg/jour, 15 mg/jour et 22,5 mg/jour, par voie orale, pendant 12 semaines, diclofénac à 150 mg, placebo	894	groupe diclofénac : 54,74 ans groupe méloxicam (22,5 mg) : 56,2 ans	681 femmes 213 hommes

Résultats des études

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

N° de l'étude	Critères d'évaluation principaux	Résultats relatifs à l'efficacité
Essai clinique sur l'arthrose		
107.181	<ul style="list-style-type: none"> Évaluation globale de la maladie par l'investigateur Évaluation globale de la douleur par le patient Score WOMAC (<i>Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis</i>) 	Le méloxicam à 15 mg et à 7,5 mg a été significativement plus efficace sur le plan statistique que le placebo.
Essai 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 méloxicam à 7,5 mg et le méloxicam à 22,5 mg étaient significativement supérieurs au placebo pour ce qui est des cinq critères d'évaluation principaux. Le méloxicam à 15 mg était significativement supérieur au placebo en ce qui concerne l'évaluation globale du patient et de l'investigateur, et l'évaluation de la douleur par le patient.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

TOXICOLOGIE

Les valeurs de DL₅₀ (voie orale) se situaient entre \approx 98 mg/kg chez les rates et $>$ 800 mg/kg chez les porcs miniatures. Les valeurs pour les doses intraveineuses se situaient entre 52 mg/kg chez les rats et 100 à 200 mg/kg chez les porcs miniatures. Parmi les principaux signes de toxicité figurent une réduction de l'activité motrice, de l'anémie et une cyanose. La majorité des décès sont survenus consécutivement à des ulcères gastriques et à une péritonite perforante subséquente.

Des études sur la toxicité de doses répétées chez des rats et des porcs miniatures ont mis en évidence des changements caractéristiques rapportés avec d'autres AINS (p. ex. ulcérations et érosions gastro-intestinales) et, dans les études à long terme, une nécrose papillaire rénale. Les effets secondaires gastro-intestinaux ont été observés à des doses orales de 1 mg/kg ou plus chez les rats et de 3 mg/kg ou plus chez les porcs miniatures. Des lésions gastro-intestinales sont survenues après administration intraveineuse de doses de 0,4 mg/kg à des rats et de 9 mg/kg à des porcs miniatures. La nécrose papillaire rénale n'a été observée que chez les rats à des doses de 0,6 mg/kg ou plus, après une exposition à vie au méloxicam.

Des études sur la reproduction du rat ont montré que l'administration orale de doses maternelles toxiques de \geq 1 mg/kg entraîne une diminution de l'ovulation ainsi qu'une inhibition de l'implantation et des effets embryotoxiques (augmentation du nombre de résorptions). Toutefois, ces doses toxiques sont 3,3 à 6,6 fois plus élevées, sur une base de mg/kg, que la dose clinique recommandée (7,5 à 15 mg pour une personne de 50 kg). Selon la documentation médicale, des effets fœtotoxiques communs à tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines ont déjà été observés en fin de gestation.

Au cours des études de toxicité sur la reproduction, l'administration de doses orales pouvant atteindre 4 mg/kg chez les rates et 80 mg/kg chez les lapines n'a révélé aucune activité tératogène. On a observé une embryotoxicité à la suite de l'administration de doses de 2,5 mg/kg à des rates et de 20 mg/kg ou plus à des lapines. Une prolongation de la période de gestation et de travail, ainsi qu'une fréquence plus élevée de mort-nés – phénomène bien connu de l'inhibition des prostaglandines – ont été observées lors d'une étude périnatale et postnatale à des doses de 0,125 mg/kg ou plus. Des études non cliniques indiquent que le méloxicam peut se retrouver dans le lait maternel chez les rates qui allaitent.

Le méloxicam n'a pas révélé d'activité mutagène dans le test d'Ames, l'épreuve avec cellule hôte et l'épreuve de mutation génique chez les mammifères (V79/HPRT), ni d'activité clastogène dans le test d'aberrations chromosomiques réalisé sur des lymphocytes humains et dans le test du micronoyau *in vivo* réalisé sur la moelle osseuse de souris.

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

Dans les études longitudinales susmentionnées, effectuées chez des rats et des souris, le méloxicam n'a pas endommagé le cartilage articulaire; il était considéré comme chondroneutre chez ces espèces.

Le méloxicam n'a pas déclenché de réactions immunogènes lors des tests réalisés chez des souris et des cobayes. Dans plusieurs tests, le méloxicam s'est révélé moins phototoxique que d'autres AINS plus anciens, mais semblable à cet égard au piroxicam et au ténoxiam.

Au cours d'études sur la tolérance locale, le méloxicam a été bien toléré, indépendamment de la voie d'administration utilisée, intraveineuse, intramusculaire, rectale, dermique ou 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.
- 2) Bata MS, Al-Ramahi M, Salhab AS, Gharaibeh MN, Schwartz J. Delay of ovulation by méloxicam 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 méloxicam 15 mg in subjects with rheumatoid disease and mild renal impairment. Data on file, Boehringer Ingelheim.
- 4) Bush U, Heinzl G, Narjes H: The effect of cholestiramine on the pharmacokinetics of méloxicam, 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 méloxicam 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: méloxicam. Data on file, Boehringer Ingelheim.
- 7) Engelhardt G, Homma D, Schlegel K et al.: Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of méloxicam, 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: 548-555.
- 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. Data on file, Boehringer Ingelheim

- 13) Huskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R et al.: A long term study to evaluate the safety and efficacy of méloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. Data on file, 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 méloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip or knee. Data on file, Boehringer Ingelheim.
- 16) Muller FO, Schall R, de Vaal AC et al.: Influence of méloxicam 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 méloxicam 7.5 mg, méloxicam 15 mg, piroxicam 20 mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptoms evaluation in healthy volunteers. Data on file, 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 méloxicam. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 15: 23-30.
- 23) Turck D, Busch U, Heinzl G et al.: Effect of food on the pharmacokinetics of méloxicam 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-months double-blind trial to compare the efficacy and safety of méloxicam 7.5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. Données internes de Boehringer Ingelheim.
- 28) Monographie de MOBICOX[®] (meloxicam). Boehringer Ingelheim. Burlington, Ontario, Canada. N^o de contrôle de la présentation : 176777. Date de révision : 6 novembre 2014.
- 29) Étude de biodisponibilité croisée avec inversion de traitement, à dose unique, comparant les comprimés de TEVA-MELOXICAM à 15 mg et les comprimés de Mobicox^{MD} à 15 mg, administrés à des patients à jeun. Données internes de Teva Canada.
- 30) pms-MELOXICAM (comprimés de meloxicam, 7,5 mg et 15,0 mg), n^o de contrôle : 255832, Monographie de produit, Pharmascience Inc. (19 janvier 2022).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTEVA-MELOXICAM
(Comprimés de méloxicam, USP)

Veillez relire ce dépliant chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, car il peut contenir de nouvelles informations.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-MELOXICAM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé préparé à votre intention; vous n'y trouverez donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-MELOXICAM. Consultez régulièrement votre médecin et votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de votre santé et des médicaments que vous prenez, quels qu'ils soient.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-MELOXICAM fait partie d'une classe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

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

- Polyarthrite rhumatoïde chez les adultes;
- Douleurs causées par l'arthrose (une maladie dégénérative des articulations) chez les adultes.

Les effets de ce médicament :

En tant qu'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), TEVA-MELOXICAM peut réduire la production, par l'organisme, des substances chimiques qui provoquent la douleur et l'enflure.

En tant qu'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), TEVA-MELOXICAM **ne guérit pas** votre maladie et ne l'empêche pas de s'aggraver. TEVA-MELOXICAM ne peut que réduire la douleur et l'enflure tant et aussi longtemps que vous le prenez.

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

NE PRENEZ PAS TEVA-MELOXICAM si l'une des affections ou situations suivantes s'applique ou s'est déjà appliquée à vous :

- Pontage coronarien (prévu ou récent);
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- Insuffisance cardiaque congestive;

- Hémorragie cérébrale ou tout autre trouble hémorragique;
- Grossesse à un stade avancé (28 semaines ou plus);
- Allaitement (en cours ou prévu);
- Allergie au méloxicam ou à tout autre ingrédient contenu dans TEVA-MELOXICAM (voir la liste des ingrédients non médicinaux ci-après);
- Allergie à l'acide acétylsalicylique (AAS ou « aspirine ») ou à d'autres AINS;
- Ulcère actif;
- Saignements de l'estomac ou des intestins (en cours);
- Maladie inflammatoire intestinale (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
- Maladie du foie (évolutive ou grave);
- Maladie des reins (grave ou s'aggravant);
- Taux de potassium élevé dans le sang;
- Maladie héréditaire rare pouvant être incompatible avec le lactose, un des ingrédients non médicinaux de ce médicament.

Après avoir subi un pontage aorto-coronarien (un type d'opération du cœur), les patients qui ont pris des médicaments appartenant à la même classe que TEVA-MELOXICAM présentaient un risque plus élevé de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral (AVC), de formation de caillots sanguins dans les jambes ou dans les poumons, d'infections et d'autres complications que les patients qui N'EN AVAIENT PAS pris.

TEVA-MELOXICAM NE DOIT PAS être administré aux patients de moins de 18 ans, car son innocuité et son efficacité N'ONT PAS été établies dans ce groupe d'âge.

L'ingrédient médicinal est :

Le méloxicam.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, citrate de sodium dihydraté, crospovidone, lactose monohydraté, polyvidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés : 7,5 mg et 15 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Si l'un des cas suivants s'applique ou s'est déjà appliqué à vous, consultez votre médecin pour discuter des autres possibilités de traitement que TEVA-MELOXICAM.

- Crise cardiaque ou angine
- AVC ou mini-AVC

- **Perte de la vue**
- **Grossesse en cours**
- **Insuffisance cardiaque congestive**

Grossesse

Ne prenez pas TEVA-MELOXICAM si vous êtes enceinte depuis 28 semaines ou plus (stade avancé de la grossesse).

Si vous êtes enceinte depuis moins de 28 semaines (stade précoce de la grossesse), **ne prenez** TEVA-MELOXICAM **que** si votre médecin vous le prescrit. Les médicaments tels que TEVA-MELOXICAM peuvent causer du tort à votre personne ainsi qu'à votre bébé. Si le médecin vous prescrit TEVA-MELOXICAM pendant cette période, il devra surveiller votre santé ainsi que celle de votre bébé de près (ce qui comprend l'évaluation du volume de liquide amniotique).

Réactions cutanées graves : Les réactions cutanées graves ou potentiellement mortelles mentionnées ci-dessous ont, dans de rares cas, été signalées avec certains AINS tels que TEVA-MELOXICAM.

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
- Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)
- Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse
- Dermate exfoliative
- Érythème polymorphe

En général, le risque de réaction cutanée grave est plus élevé au cours du premier mois de traitement. Pour plus d'information sur cet effet ainsi que sur les autres effets indésirables graves, reportez-vous au tableau « EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE » ci-dessous.

Si l'une des affections ou situations suivantes s'applique à vous, consultez votre médecin avant de prendre TEVA-MELOXICAM :

- Hypertension;
- Taux de cholestérol élevé;
- Diabète ou régime alimentaire faible en sucre;
- Régime alimentaire particulier, par exemple à faible teneur en sel;
- Athérosclérose (accumulation de plaque sur la paroi des artères);
- Mauvaise circulation sanguine dans les membres (mains et pieds);
- Tabagisme actuel ou passé;
- Maladie des reins ou problèmes urinaires;
- Maladie du foie;
- Antécédents d'ulcère ou d'hémorragie gastrique (dans l'estomac) ou intestinale;
- Antécédents d'hémorragie au cerveau;
- Problème de saignement;

- Antécédents familiaux d'allergie aux AINS, dont les suivants : AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine »), célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénoprophène, flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, kétorolac, acide méfénamique, méloxicam, nabumétone, naproxen, oxaprozine, piroxicam, rofécoxib, sulindac, ténoxycam, acide tiaprofénique, tolmétine et valdécoxib (liste PARTIELLE);
- Antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, de sinusite chronique (inflammation prolongée des sinus) ou d'urticaire;
- Intolérance à certains sucres, comme le lactose ;
- Grossesse en cours, prévue ou survenant pendant le traitement par TEVA-MELOXICAM.

De plus, avant de prendre ce médicament, vous devez avertir votre médecin si vous planifiez une grossesse.

Mesures à prendre durant le traitement

- Si vous devez consulter un autre médecin, un dentiste, un pharmacien ou un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez ce médicament, surtout si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque;
- NE BUVEZ PAS de boissons alcoolisées, car vous risquez davantage d'avoir des troubles d'estomac;
- TEVA-MELOXICAM pourrait diminuer la fertilité; par conséquent, son emploi n'est pas recommandé chez les femmes qui essayent de devenir enceintes. Les femmes ayant des difficultés à concevoir devraient envisager d'interrompre le traitement par TEVA-MELOXICAM.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez aussi un médicament (sur ordonnance ou en vente libre) appartenant à l'une des catégories suivantes (liste PARTIELLE) :

- AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine ») ou autre AINS, p. ex. célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométacine, kétorolac, naproxen;
- Antidépresseurs – inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline;
- Antidiabétiques, p. ex. sulfonylurées, méglinides;
- Antihypertenseurs :
 - inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine), p. ex. énalapril, lisinopril, périndopril, ramipril;
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, p. ex. candésartan, irbésartan, losartan, valsartan;
- Médicaments pour éclaircir le sang, p. ex. warfarine, AAS, clopidogrel;
- Cholestyramine;
- Cimétidine;

- Corticostéroïdes, y compris les glucocorticoïdes, p. ex. prednisone;
- Cyclosporine;
- Digoxine;
- Diurétiques, p. ex. furosémide, hydrochlorothiazide;
- Lithium;
- Méthotrexate;
- Contraceptifs oraux ou dispositif intra-utérin (stérilet);
- Tacrolimus;
- Pemetrexed.

Même si vous prenez TEVA-MELOXICAM, votre médecin peut vous prescrire de faibles doses d'AAS pour éclaircir votre sang, dans le but de réduire votre risque de crise cardiaque ou d'AVC. Ne prenez que la quantité prescrite par votre médecin. Vous risquez davantage d'avoir des maux d'estomac et des lésions à l'estomac si vous prenez à la fois TEVA-MELOXICAM et de l'AAS que si vous ne prenez que TEVA-MELOXICAM. Ne prenez de l'AAS que si votre médecin vous le recommande.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

POSOLOGIE

Indication	Dose initiale	Dose maximale (par jour)
Traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes	15 mg	15 mg 7,5 mg chez les patients dialysés
Douleurs causées par l'arthrose (une maladie dégénérative des articulations) chez les adultes	7,5 mg	15 mg 7,5 mg chez les patients dialysés

Suivez les directives de votre médecin lorsque vous prenez TEVA-MELOXICAM. **NE DEPASSEZ PAS la dose prescrite et NE PRENEZ PAS le médicament plus souvent ni plus longtemps que ce qui vous a été recommandé. Idéalement, vous devriez prendre la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible.** La prise de TEVA-MELOXICAM en quantité excessive augmente le risque d'effets indésirables et parfois dangereux, surtout chez les personnes âgées, les personnes atteintes d'autres maladies et celles qui prennent d'autres médicaments.

Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. NE LE DONNEZ JAMAIS à une autre personne, car il pourrait lui nuire, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-MELOXICAM n'ayant PAS été établies chez les personnes de moins de 18 ans,

L'emploi de ce médicament N'EST PAS recommandé chez ces patients.

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

Dose oubliée

Vous devez prendre TEVA-MELOXICAM conformément aux directives de votre médecin. Toutefois, si vous oubliez de prendre une dose, prenez votre médicament le jour suivant comme vous le faites d'habitude. Ne prenez pas de dose supplémentaire.

Surdosage

Si vous pensez qu'une personne dont vous avez soin ou vous-même avez pris une quantité excessive de TEVA-MELOXICAM, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptôme.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

En plus de ses effets bénéfiques, TEVA-MELOXICAM peut causer des effets indésirables, surtout chez les personnes qui doivent prendre ce médicament durant une période prolongée ou à fortes doses. Lorsque ces symptômes se manifestent, il peut être nécessaire de consulter un médecin. Signalez tout symptôme ou effet indésirable à votre professionnel de la santé.

TEVA-MELOXICAM peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Soyez vigilant lorsque vous devez conduire ou participer à des activités qui demandent beaucoup d'attention. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de vertige après avoir pris TEVA-MELOXICAM, **NE CONDUISEZ PAS et ÉVITEZ de faire fonctionner des machines.**

TEVA-MELOXICAM pourrait vous rendre plus sensible au soleil. Par conséquent, toute exposition à la lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules sur la peau, une éruption cutanée, de la rougeur, des démangeaisons, une altération de la coloration de la peau ou des troubles de la vue. Si vous éprouvez ce genre de réaction, consultez votre médecin.

Consultez IMMÉDIATEMENT votre médecin si vous avez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres symptômes évoquant une grippe, surtout s'ils s'accompagnent, ou sont suivis peu après, d'une éruption cutanée. Il pourrait s'agir des signes avant-coureurs d'une GRAVE RÉACTION ALLERGIQUE au médicament.

Autres effets secondaires possibles

- Baisse du nombre de globules rouges (anémie), du nombre de certains globules blancs (leucopénie) et du nombre de

plaquettes (thrombocytopénie), et cytopénie (diminution d'une lignée cellulaire dans le sang) si ce médicament est pris en association avec d'autres médicaments, comme le méthotrexate;

- Endormissement, somnolence et maux de tête;
- Écoulement oculaire avec enflure et démangeaisons, formation de croûtes sur les paupières;
- Irritation de la bouche (stomatite), ulcères dans la bouche et herpès labial (feu sauvage);
- Gain ou perte de poids;
- Bourdonnement d'oreilles (acouphène), vertige;
- Palpitations (perception des battements du cœur);
- Élévation de la tension artérielle, rougeur du visage;
- Malaises d'estomac ou éructations (rots) après avoir mangé et indigestion, constipation et flatulence;
- Diarrhée;
- Anomalie des résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique (foie) (p. ex. hausse des taux de transaminases ou de bilirubine) et des résultats l'exploration fonctionnelle rénale (p. ex. élévation du taux de créatinine et/ou de l'urée sanguines);
- Démangeaisons, rougeur de la peau, éruption cutanée, urticaire, réactions cutanées graves (érythème polymorphe);
- Enflure (œdème) des chevilles;
- Incapacité à devenir enceinte, retard de l'ovulation.

TEVA-MELOXICAM peut fausser les résultats des analyses sanguines. Ces résultats peuvent indiquer des problèmes touchant les reins (hausse du taux de créatinine ou d'urée) ou le foie (hausse du taux d'enzymes hépatiques). Ils peuvent aussi indiquer une baisse du nombre de globules rouges (anémie), de globules blancs ou de plaquettes (pouvant entraîner des saignements inattendus). Votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE		
Symptôme/effet	CESSEZ de prendre TEVA-MELOXICAM et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence	CESSEZ de prendre TEVA-MELOXICAM et communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien
Sang dans les selles ou selles goudronneuses noires et douleur abdominale (ulcère)	√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE		
Symptôme/effet	CESSEZ de prendre TEVA-MELOXICAM et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence	CESSEZ de prendre TEVA-MELOXICAM et communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien
gastroduodéal, colite, gastrite, hémorragie intestinale, perforation gastroduodénale (pouvant être mortelle))		
Essoufflement, respiration sifflante ou autre trouble respiratoire, oppression thoracique	√	
Réaction allergique telle que : éruption cutanée, urticaire ou enflure de la peau, démangeaisons, frissons, fièvre, douleurs musculaires ou autres symptômes pseudogrippaux	√	
Enflure soudaine du visage, des lèvres, de la langue (œdème de Quincke)	√	
Vue brouillée ou tout autre trouble de la vue	√	
Tout changement dans la couleur (rouge ou brune) ou la quantité de l'urine	√	
Tout type de douleur ou difficulté lors de la miction		√
Dysfonctionnement rénal, y compris l'insuffisance rénale aiguë (peu ou pas d'urine)		√
Enflure des pieds ou		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	CESSEZ de prendre TEVA-MELOXICAM et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence	CESSEZ de prendre TEVA-MELOXICAM et communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien
des mollets, prise de poids		
Vomissements ou indigestion prolongée, nausées, douleurs à l'estomac ou diarrhée		√
Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, avec ou sans démangeaisons de la peau		√
Malaise, fatigue, perte d'appétit		√
Maux de tête, raideurs dans la nuque		√
Confusion mentale, modification de l'humeur, dépression		√
Étourdissements, sensation de tête légère		√
Troubles auditifs		√
Éruptions cutanées, urticaire grave et ampoules (dermatite bulleuse)	√	
Inflammation du foie (symptômes possibles : nausées, douleur abdominale, courbatures, fatigue, manque d'appétit et sensation de malaise général ou symptômes pseudo-grippaux)	√	√
RARE		
Réactions cutanées graves : Fièvre, éruption cutanée	√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	CESSEZ de prendre TEVA-MELOXICAM et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence	CESSEZ de prendre TEVA-MELOXICAM et communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien
grave, enflure des ganglions lymphatiques, formation d'ampoules et desquamation pouvant débiter dans la bouche, le nez et les organes génitaux ou aux abords de ceux-ci et s'étendre à d'autres régions, enflure du visage et/ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise thoracique, sensation de soif, mictions moins fréquentes, urines moins abondantes ou foncées.		

Cette liste d'effets secondaires N'EST PAS exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-MELOXICAM, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien, qui vous indiquera comment le traiter adéquatement.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament au sec et à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Ne gardez pas de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Les médicaments périmés ou inutilisés doivent être retournés au pharmacien.

Rangez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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 PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-MELOXICAM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 05 septembre 2023