

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-PIROXICAM

Piroxicam USP

Capsules de 10 mg et de 20 mg

Norme Apotex

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

**Apotex Inc.
150 Signet Drive
Weston, Ontario
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION:
23 juin 2010**

Numéro de contrôle : 137970

Table des matières

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
RANGEMENT ET STABILITÉ.....	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	28
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	28
ESSAIS CLINIQUES.....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES.....	33
PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS	35

Pr APO-PIROXICAM
Piroxicam, USP

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

APO-PIROXICAM est contre-indiqué en cas de:

- Phase périopératoire de pontage aortocoronarien : APO-PIROXICAM n'a PAS été étudié dans ce contexte, mais une étude portant sur un inhibiteur sélectif de la COX-2 dans ce contexte a conclu à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires/ thromboemboliques, d'infections chirurgicales profondes et de complications au site d'ouverture du sternum.
- Troisième trimestre de la grossesse : risque accru de fermeture prématuée du canal artériel et de travail prolongé.
- Allaitement : risque d'effets indésirables pour le nouveau-né allaité.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Allergie connue au piroxicam ou à l'un des ingrédients/excipients d'APO-PIROXICAM.
- Antécédent d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après avoir pris de l'aspirine ou tout AINS (à savoir, syndrome partiel ou total d'intolérance à l'aspirine : rhinosinusite, urticaire ou oedème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions mortelles de type anaphylactique se sont produites chez de tels patients, qui risquent des réactions graves même s'ils ont déjà pris des AINS dans le passé sans aucun effet indésirable. Il faut avoir à l'esprit le risque d'allergie croisée entre les divers AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Réactions allergiques -- Réactions de type anaphylactique**).
- Ulcère gastrique /duodénal /peptique actif ou maladie inflammatoire active de l'appareil digestif, saignement du tube digestif ou antécédents récents ou récurrents de ces affections.
- Hémorragie vasculaire cérébrale et autres troubles hémorragiques.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance hépatique grave ou maladie hépatique active.

- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,5 ml/s ou 30 ml/min) ou aggravation d'une maladie rénale (en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, il existe un risque de détérioration de la fonction rénale sous AINS, et les patients doivent être surveillés; voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Reins**).
- Hyperkaliémie connue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Reins -- Équilibre hydroélectrolytique**).
- Enfants et adolescents de moins de 16 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

APO-PIROXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (tels qu'infarctus du myocarde, AVC ou thrombose) potentiellement mortels. Le risque pourrait s'accroître avec la durée du traitement. Le risque pourrait être plus marqué chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Il faut user de prudence en prescrivant APO-PIROXICAM à tout patient atteint de cardiopathie ischémique (entre autres : infarctus du myocarde en phase aiguë, antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angine), de maladie vasculaire cérébrale (entre autres : AVC, accident ischémique transitoire et/ou amaurose fugace) et/ou insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV de la NYHA).

L'utilisation d'APO-PIROXICAM peut favoriser la rétention sodée, de façon proportionnelle à la dose, à travers un mécanisme rénal, ce qui peut augmenter la tension artérielle et/ou aggraver l'insuffisance cardiaque (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -- Reins -- Équilibre hydroélectrolytique)

Les essais cliniques randomisés effectués sur APO-PIROXICAM n'étaient pas conçus de manière à détecter des différences d'incidence d'événements cardiovasculaires dans un contexte de traitement à long terme. Il faut donc user de prudence en prescrivant APO-PIROXICAM.

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

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

Généralités

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

On ne recommande PAS d'utiliser APO-PIROXICAM conjointement avec d'autres AINS, à l'exception de petites doses d'aspirine en prévention cardiovasculaire, en raison de l'absence de preuve d'effet synergique utile et du risque de réaction indésirable par effet additif (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES -- *Interactions avec des médicaments -- Aspirine (AAS) et autres AINS***).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE.

Système cardiovasculaire

APO-PIROXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (tels qu'infarctus du myocarde, AVC ou thrombose) potentiellement mortels. Le risque pourrait s'accroître avec la durée du traitement. Le risque pourrait être plus marqué chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Il faut user de prudence en prescrivant APO-PIROXICAM en présence de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie rénale, dont :

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

L'utilisation des AINS, tels qu'AP-PIROXICAM, peut induire ou aggraver une hypertension artérielle, ce qui peut accroître le risque des événements cardiovasculaires décrits plus haut. Il faut donc surveiller régulièrement la tension artérielle. On doit envisager de cesser le traitement par APO-PIROXICAM en cas d'apparition ou d'aggravation d'hypertension artérielle.

L'utilisation des AINS, tels qu'AP-PIROXICAM, peut déclencher rétention liquidienne et oedème, ce qui peut exacerber l'insuffisance cardiaque congestive, à travers un mécanisme rénal (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Reins - Équilibre hydroélectrolytique**).

Chez les patients à risque accru d'événement cardiovasculaire, il faut commencer par envisager des stratégies de traitement SANS utilisation d'AINS. **Afin de minimiser le risque d'événement indésirable cardiovasculaire, il convient d'utiliser la plus petite dose possible, le moins longtemps possible.**

Endocrinologie et métabolisme:

Corticoïdes:

AP-PIROXICAM (piroxicam) ne remplace PAS les corticoïdes. Il ne traite PAS l'insuffisance surrénalienne. L'arrêt brutal d'un traitement par corticoïdes peut exacerber les maladies répondant aux corticoïdes. Si l'on décide de mettre fin à un traitement prolongé par corticoïdes, la posologie doit être réduite lentement (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions avec des médicaments - Glucocorticoïdes**)

Appareil digestif

Sous AINS, dont AP-PIROXICAM, des signes de toxicité digestive grave et parfois mortelle (tels que : ulcère peptique/duodénal, inflammation, perforation, obstruction ou hémorragie digestives) peuvent apparaître en tout temps, avec ou sans signes annonciateurs.

Des problèmes digestifs mineurs, tels que la dyspepsie, apparaissent fréquemment, en tout temps. Les professionnels de la santé doivent surveiller l'apparition d'ulcères ou de saignement chez les patients sous AP-PIROXICAM, même en l'absence de symptômes digestifs annonciateurs. La plupart des cas spontanément rapportés d'événements indésirables digestifs mortels concernaient des patients âgés ou affaiblis; il faut donc être particulièrement vigilant dans ce contexte. **Afin de réduire le risque d'événement indésirable digestif, il convient d'utiliser la plus petite dose possible, le moins longtemps possible.** Chez les patients à risque élevé, il faut envisager d'autres traitements n'utilisant pas d'AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières - Gériatrie**)

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

Il faut informer les patients des signes et symptômes de toxicité digestive grave et leur dire de cesser AP-PIROXICAM et de consulter d'urgence si de tels symptômes survenaient. On n'a PAS démontré l'utilité de faire passer régulièrement des épreuves de laboratoire, et la question n'a pas été évaluée de façon adéquate. La plupart des patients chez qui apparaissent des effets indésirables digestifs hauts graves sous AINS ne présentent aucun symptôme. Il semble que l'ulcère digestif haut, l'hémorragie et la perforation causés par les AINS surviennent chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois, et chez 2-4 % des patients traités pendant un an. Cette tendance persiste, le risque de voir éventuellement apparaître un événement indésirable

digestif augmentant avec le temps. Toutefois, le risque est présent même lors d'un traitement de courte durée.

Il faut user de prudence en prescrivant APO-PIROXICAM en présence d'antécédent d'ulcère peptique/duodénal ou d'hémorragie digestive puisque le risque d'hémorragie digestive sous AINS se trouve alors multiplié par 10. Les autres facteurs de risque d'ulcère digestif et d'hémorragie comprennent : infection par *Helicobacter pylori*, âge avancé, traitement prolongé aux AINS, abus d'alcool, tabagisme, mauvais état général et traitement concomitant avec tout médicament de la liste suivante :

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

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

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, miction fréquente), à de l'hématurie ou à des cystites. Les symptômes peuvent apparaître n'importe quand après le début du traitement avec un AINS. Si de tels symptômes se produisaient, en l'absence d'autre explication, il faut interrompre le traitement par APO-PIROXICAM pour vérifier si les symptômes disparaissent, AVANT d'effectuer des évaluations ou des traitements en urologie.

Hématologie

Les AINS, en inhibant la synthèse des prostaglandines, perturbent la fonction plaquettaire à des degrés divers; il convient de surveiller les patients de près, sous APO-PIROXICAM, dans les contextes problématiques : prise d'anticoagulants, hémophilie ou troubles plaquettaires.

Anticoagulants:

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

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

Effet antiplaquettaire

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

APO-PIROXICAM et les autres AINS n'ont aucune efficacité démontrée en tant qu'antiplaquettaires. Il NE FAUT PAS les utiliser comme substitut à l'aspirine ou à tout autre antiplaquettaire dans la prophylaxie des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Il NE FAUT PAS interrompre les traitements antiplaquettaires. Il existe des preuves voulant que l'utilisation concomitante d'AINS et d'aspirine pourrait réduire de façon importante l'effet cardioprotecteur de l'aspirine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES -- *Interactions avec des médicaments -- Aspirine (AAS) et autres AINS***)

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

Dyscrasies sanguines:

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

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

Foie/voies biliaires/pancréas

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

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

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

S'il faut prescrire le piroxicam en présence d'atteinte de la fonction hépatique, le patient devra être mis sous surveillance étroite.

Réactions allergiques:

Réactions de type anaphylactique:

Comme avec tous les AINS, on a rapporté des cas de réactions de type anaphylactique chez des patients n'ayant jamais été exposés auparavant à APO-PIROXICAM. En pharmacovigilance, de rares cas de réactions anaphylactiques (ou de type anaphylactique) et d'oedème de Quincke ont été rapportés sous APO-PIROXICAM. APO-PIROXICAM ne devrait PAS être prescrit aux patients atteints de la triade AAS. Cet ensemble de symptômes survient typiquement chez des patients asthmatiques qui présentent une rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou encore un bronchospasme grave, potentiellement mortel, après avoir pris de l'aspirine ou tout autre AINS (voir **Contre-Indications**).

Intolérance à l'aspirine:

Il ne faut PAS donner APO-PIROXICAM à des patients atteints d'un syndrome partiel ou total d'intolérance à l'aspirine (rhinosinusite, urticaire/oedème de Quincke, polypes nasaux, asthme, anaphylaxie, urticaire/oedème de Quincke, rhinite ou autre manifestation allergique ont été précipités par la prise d'aspirine ou de tout autre AINS. Des réactions mortelles de type anaphylactique se sont produites chez de tels patients, qui sont à risque de réaction grave même s'ils ont déjà pris des AINS dans le passé sans aucune réaction indésirable (voir **Contre-Indications**).

Allergie croisée:

Les patients allergiques à un AINS peuvent être allergiques à tout autre AINS.

Réactions cutanées graves:

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau**)

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

Système immunitaire

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

Infection:

APO-PIROXICAM, de même que les autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'infections sous-jacentes.

Méningite aseptique:

On a rarement observé, avec certains AINS dont APO-PIROXICAM, des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalée intense, nausée et vomissement, fièvre ou obnubilation). Les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes du tissu conjonctif, etc.) semblent prédisposés. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent surveiller l'apparition de cette complication chez de tels patients.

Système nerveux

Certains patients peuvent ressentir somnolence, étourdissements, vision brouillée, vertiges, accouphènes, perte auditive, insomnie ou dépression en prenant des AINS, comme APO-PIROXICAM. Si c'est le cas, les patients doivent se montrer prudents lors d'activités nécessitant de la vigilance.

Ophtalmologie

On a rapporté des cas de vision brouillée ou de baisse d'acuité visuelle sous piroxicam et autres AINS. Le cas échéant, il faut cesser le médicament et obtenir un examen ophtalmologique. En cas de traitement prolongé par APO-PIROXICAM, il faudra obtenir périodiquement un examen ophtalmologique.

Considérations chirurgicales

(Voir **CONTRE-INDICATIONS – Pontage aortocoronarien**)

Psychiatrie:

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux**)

Reins

L'administration à long terme de piroxicam à des animaux a produit de la nécrose papillaire et d'autres anomalies du rein. Chez l'humain, on a rapporté des cas de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie et, à l'occasion, de syndrome néphrotique.

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

Des cas d'insuffisance rénale causée par les AINS se sont produits chez des patients atteints de troubles prérénaux responsables d'une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Dans ce contexte, les prostaglandines rénales contribuent à préserver la perfusion rénale et le taux de filtration glomérulaire (TFG). Chez de tels patients, l'administration d'un AINS, en réduisant la synthèse des prostaglandines, peut produire une dégradation de la fonction rénale. Les contextes le plus à risque sont : insuffisance préexistante (TFG < 1 ml/s ou < 60 ml/min), déshydratation, régime à basse teneur en sodium, insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, dysfonctionnement hépatique, prise d'IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou d'ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II), de cyclosporine ou de diurétiques, âge avancé. On a rapporté des cas d'insuffisance rénale grave et même potentiellement mortelle chez des patients à fonction rénale normale ou anormale, après de courts traitements par AINS. Même les patients à risque ayant bien toléré les AINS en situation normale peuvent manifester une décompensation rénale lors de périodes de stress accru (p. ex. : déshydratation lors d'une gastroentérite). L'arrêt de l'AINS est généralement suivi d'un retour à l'état antérieur.

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

Il faut périodiquement réévaluer le bilan rénal.

Insuffisance rénale grave :

(voir **Contre-Indications**)

Équilibre hydroélectrolytique:

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

Les AINS, incluant APO-PIROXICAM, augmentent le risque d'hyperkaliémie, particulièrement en présence de diabète, d'insuffisance rénale, d'âge avancé, de prise concomitante de bloqueurs adrénergiques, d'IECA (inhibiteurs de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine) ou d'ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II), de cyclosporine ou de certains diurétiques.

Le taux sérique des électrolytes doit être vérifié périodiquement (voir **Contre-Indications**).

Appareil respiratoire

L'asthme induit par l'aspirine constitue un indice rare, mais important, d'allergie à l'aspirine et aux AINS. Ce phénomène se produit le plus souvent chez des patients asthmatiques porteurs de polypes nasaux.

Sexualité/reproduction:

Comme tous les médicaments inhibant la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, APO-PIROXICAM peut nuire à la fertilité. Il n'est donc pas recommandé chez les femmes qui tentent de concevoir. Par conséquent, il faut envisager de cesser un traitement à APO-PIROXICAM chez les patientes ayant des difficultés à concevoir ou qui sont en évaluation par suite d'infertilité.

Peau

De rares cas de réactions cutanées graves (p. ex. : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermite exfoliative et érythème polymorphe) ont été associés à certains AINS, incluant APO-PIROXICAM. La fréquence de ces réactions étant très basse, elles ont généralement été signalées en pharmacosurveillance, chez des patients prenant d'autres médicaments associés à un risque accru de telles réactions graves. Par conséquent, une relation de cause à effet ne peut être établie. Ces réactions potentiellement mortelles peuvent être réversibles si le médicament en cause est interrompu et un traitement approprié instauré. Il faut aviser les patients de cesser leur AINS et de contacter leur médecin en cas d'éruption cutanée, afin d'obtenir une évaluation et des recommandations, notamment sur l'interruption d'autres médicaments.

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

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

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

Populations particulières

Femmes enceintes :

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

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

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

Chez l'animal, on a démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines augmentait les pertes pré et postimplantation et la mortalité embryonnaire et fœtale. De plus, on a rapporté une augmentation d'incidence de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant l'organogenèse.

Allaitement :

(voir **Contre-Indications**)

Pédiatrie:

(voir **Contre-Indications**)

Gériatrie (> 65 ans):

Les patients de plus de 65 ans (appelés dans ce document patients âgés) et les patients frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter des réactions indésirables sous AINS; la fréquence de ces réactions indésirables est proportionnelle à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des événements indésirables digestifs mortels se retrouvent dans cette population, particulièrement en présence de maladie cardiovasculaire. Les patients âgés présentent également un risque accru d'ulcération et d'hémorragie œsophagiennes.

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

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

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

Reins : Sous APO-PIROXICAM, il faut surveiller le bilan rénal (débit urinaire, créatininémie, clairance de la créatinine, azote uréique) dans les contextes suivants : insuffisance prérénale préexistante ($TFG < 1 \text{ ml/s}$ ou $< 60 \text{ ml/min}$), déshydratation, régime à basse teneur en sodium, insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, dysfonctionnement hépatique, prise d'IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou d'ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II), de cyclosporine ou de diurétiques, âge avancé (voir **Mises en garde et précautions - Reins**).

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Généralités

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

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

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

Réactions indésirables signalées en pharmacosurveillance

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

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

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

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

Leucopénie	1,4
Pétéchies	< 1
Ecchymoses	< 1
Dépression de la moelle osseuse	< 1
dont anémie aplasique et	
épistaxis < 1	< 1

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

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

Hématurie	< 1
Protéinurie	< 1
Néphrite interstitielle	< 1
Insuffisance rénale	< 1
Hyperkaliémie	< 1
Glomérulite	< 1
Syndrome néphrotique	< 1

Gériatrie : Les patients de plus de 65 ans et les patients frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter des réactions indésirables sous AINS; la fréquence de ces réactions indésirables est proportionnelle à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des événements indésirables digestifs mortels se retrouvent dans cette population. Les patients âgés sont également à risque accru de lésion de l'œsophage inférieur, notamment ulcères et hémorragies.

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

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

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

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

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

Système respiratoire (<1 %) : dyspnée

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

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

Autres : On a rapporté des cas isolés de plaies lentes à guérir, thrombophlébite, pemphigus, alopecie, mastodynies, diminution ou perte de la libido, impuissance, pollakiurie, oligurie, ménorragie, amnésie, anxiété, tremblements, troubles auditifs, surdité, soif, frissons, augmentation de l'appétit, akathisie, tachycardie, bouffées vasomotrices, changement de couleur

des dents, glossite, douleur thoracique, anémie, anémie hémolytique et facteur antinucléaire positif (ANA); aucune relation de cause à effet n'a pu être établie pour ces rares occurrences.

Anomalie des paramètres sanguins et biochimiques

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

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

Réactions indésirables signalées en pharmacosurveillance

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

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

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

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

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

Organisme entier	Fièvre, infection, septicémie
Appareil cardiovasculaire	Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, tachycardie, syncope
Appareil digestif	Bouche sèche, oesophagite, gastrite, glossite, hématémèse, hépatite, ictere, méléna, saignements rectaux, stomatite
Sang et lymphé	Ecchymoses, éosinophilie, épistaxis, leucopénie, purpura, pétéchies, thrombocytopénie
Métabolisme et nutrition	Changements du poids

Système nerveux central	Anxiété, asthénie, confusion, dépression, rêves anormaux, envie de dormir, insomnie, malaise, nervosité, paresthésie, somnolence, tremblements, vertige
Appareil respiratoire	Asthme, dyspnée
Peau et phanères	Alopécie, ecchymoses, desquamation, érythème, photosensibilité, diaphorèse
Organes des sens	Vision brouillée
Appareil génito-urinaire	Cystite, dysurie, hématurie, hyperkaliémie, néphrite interstitielle, syndrome néphritique, oligurie/polyurie, protéinurie, insuffisance rénale

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

Organisme entier	Réaction anaphylactique, changement de l'appétit, mort, syndrome grippal, douleurs (colique), maladie sérieuse
Appareil cardiovasculaire	Arythmie, exacerbation d'angine, hypotension, infarctus du myocarde, palpitations, vasculite
Appareil digestif	Éructations, insuffisance hépatique, pancréatite
Sang et lymphe	Agranulocytose, anémie hémolytique, anémie aplasique, adénopathie, pancytopenie
Métabolisme et nutrition	Hyperglycémie, hypoglycémie
Système nerveux central	Akathisie, convulsions, coma, hallucinations, méningite, changements de l'humeur
Appareil respiratoire	Dépression respiratoire, pneumonie
Peau et phanères	Œdème de Quincke, nécrose épidermique toxique, érythème polymorphe, érythrodermie, onycholyse, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire, réaction vésicobulleuse
Organes des sens	Conjonctivite, troubles auditifs, gonflement des yeux

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments fortement liés aux protéines :

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

Aspirine (AAS) ou autre AINS :

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

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

Anticoagulants :

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

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

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

Antihypertenseurs :

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

L'association d'IECA, d'ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ou de diurétiques avec les AINS pourrait augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La tension artérielle et le bilan rénal (dont le taux sérique des électrolytes) devraient être surveillés de plus près dans ce contexte, puisqu'il pourrait survenir une élévation substantielle de la tension artérielle.

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

Antiplaquettaires (dont l'aspirine) :

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

Cholestyramine :

Chez les sujets sains, l'administration concomitante de cholestyramine et de piroxicam augmente l'élimination du piroxicam (sa demi-vie est réduite de 40 % et sa clairance augmente de 52 %). L'importance de ces changements suggère que les effets du piroxicam soient réduits dans ce contexte, mais seules des études auprès de patients pourraient confirmer cette impression. On suggère de séparer le plus possible la prise des deux médicaments et de surveiller la diminution éventuelle de la réponse au piroxicam. Si une réponse inadéquate au piroxicam semble résulter de la prise de cholestyramine, il faudrait envisager de changer d'hypolipémiant.

Cimétidine :

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

Cyclosporine :

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

Diurétiques :

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

Glucocorticoïdes :

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

Lithium :

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

Méthotrexate :

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

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

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) :

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

Tacrolimus :

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

Anovulants :

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

Hypoglycémiants oraux :

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

Interactions avec des aliments

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

Interactions avec des plantes médicinales

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

Interactions avec des épreuves de laboratoire

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

Interactions avec le mode de vie

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques :

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

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

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

Posologie recommandée et ajustements posologiques

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

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

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

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

La posologie d'APO-PIROXICAM ne doit pas dépasser 20 mg, une fois par jour.

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

Insuffisance hépatique (voir **Considérations posologiques**).

Insuffisance rénale: (voir **Considérations posologiques**).

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

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

Dose manquée

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

SURDOSE

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

Absorption : Le piroxicam est bien absorbé après administration orale ou rectale. Son pic de concentration sérique survient environ 4 heures après dose orale unique de 20 mg. Lors d'administration quotidienne, l'état d'équilibre de la concentration plasmatique est atteint en 7 à 12 jours. La concentration ne s'élève plus par la suite. La demi-vie est d'environ 50 heures chez l'humain. L'étendue et l'importance de l'absorption du produit ne sont pas affectées par la prise de nourriture ou d'antiacides.

Biotransformation : Le piroxicam subit une importante biotransformation, moins de 5 % du produit étant excrétés inchangés dans l'urine et les selles. La principale voie de biotransformation est l'hydroxylation de l'anneau pyridyle, suivie de glucuroconjugaïon et d'élimination urinaire.

Environ 5 % de la dose sont transformés et éliminés sous forme de saccharine.

Élimination : Environ 5 % de la dose sont transformés et éliminés sous forme de saccharine.

Vingt volontaires sains masculins sous 20 mg/jour de piroxicam (en une ou plusieurs doses) ont présenté une moyenne de pertes sanguines fécales quotidiennes significativement inférieure à celle de dix volontaires sains masculins sous 3,9 g d'aspirine par jour.

Populations particulières et états pathologiques

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

Insuffisance hépatique : Le piroxicam est éliminé en bonne partie par biotransformation hépatique. Par conséquent, la présence d'atteinte hépatique pourrait nécessiter de réduire la

posologie. APO-PIROXICAM est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique grave ou maladie hépatique active.

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

RANGEMENT ET STABILITÉ

Rangez entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-PIROXICAM (piroxicam) 10 mg : capsules de gélatine dure opaque n° 2 marron, portant l'inscription APO 10 en bleu.

APO-PIROXICAM (piroxicam) 20 mg : capsules de gélatine dure opaque n° 2 marron, portant l'inscription APO 20.

Chaque capsule contient 10 mg ou 20 mg de piroxicam USP. Offert en flacons de 100 et de 500 capsules.

En plus de l'ingrédient actif piroxicam, les capsules contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : Rouge D&C n° 28, Bleu FD&C n° 1, Rouge FD&C n° 40, gélatine, lactose, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, monolaurate de sorbitan, amidon, acide stéarique, talc et dioxyde de titane.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

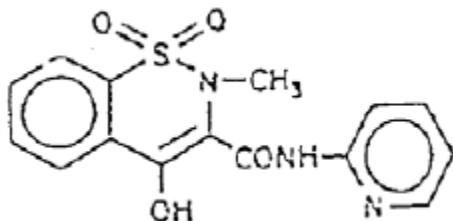
Produit actif

Dénomination internationale : Piroxicam, USP

Nom chimique : 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₁₅H₁₃N₃O₄S 331,35

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

Le piroxicam est un solide hygroscopique cristallin blanc, dont le point de fusion se situe entre 196 et 200 °C. Il est peu soluble dans l'eau, les solutions acides et la plupart des solvants organiques, et légèrement soluble dans les alcools et les solutions alcalines.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée a été menée auprès de volontaires sains. La rapidité et l'importance de l'absorption du piroxicam ont été comparées après dose orale unique de 20 mg de Feldene 10 mg, de Feldene 20 mg et d'APO-PIROXICAM 20 mg. Les résultats se résument comme suit :

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée

Piroxicam

(Dose unique de 20 mg : 2 x 10 mg en capsules)

Données d'observation

Moyenne géométrique#

Moyenne arithmétique (CV %)

Paramètre	Apo-Piroxicam	Feldene® [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
SSC _T (mcg.h/ml)	111 113,66 (22,0)	111 112,96 (18,5)	100,0	96,2 -- 104,0
SSC _I (mcg.h/ml)	143 145,20 (33,1)	139 138,20 (25,8)	103,5	97,2 -- 110,2
C _{max} (mcg/ml)	2,05 2,08 (16,9)	2,11 2,13 (13,5)	97,4	93,7 -- 101,1
T _{max} [§] (h)	2,7 (46,5)	1,8 (95,9)		
T _{1/2} [§] (h)	55,1 (25,3)	50,8 (25,7)		

[†] Feldene®, fabriqué par Pfizer Canada Inc., a été acheté au Canada.

[§] Moyenne arithmétique seulement (CV %).

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée

Piroxicam

(Dose unique de 20 mg : 1 capsule de 20 mg)

Données d'observation

Moyenne géométrique#

Moyenne arithmétique (CV %)

Paramètre	Apo-Piroxicam	Feldene® [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
SSC _T (mcg.h/mL)	112 113,84 (19,2)	118 119,42 (18,3)	95,1	91,7 -- 98,7
SSC _I (mcg.h/mL)	142 140,80 (27,8)	150 149,80 (32,6)	94,3	87,8 -- 101,2
C _{max} (mcg/mL)	2,10 2,13 (16,5)	2,17 2,17 (8,5)	97,0	91,9 -- 102,4
T _{max} [§] (h)	2,4 (38,6)	2,6 (50,6)		
T _{1/2} [§] (h)	52,1 (22,5)	52,3 (30,9)		

[†] Feldene®, fabriqué par Pfizer Canada Inc., a été acheté au Canada.

[§] Moyenne arithmétique seulement (CV %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études animales

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme :

Espèce	Sexe	DL ₅₀ (Intervalle de confiance à 95 %) (mg/kg)	
		Voie orale	Voie péritonéale
Souris	M	360 (321-404)	360 (305-425)
	F	environ 360	
Rat	M	270 (231-316)	220 (197-241)

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

Chez le chien, les posologies de 5, 25, 50, 400 et 700 mg/kg produisaient des vomissements répétés, de l'anorexie chronique et de la diarrhée; on retrouvait du sang microscopique dans les

selles après 24 heures. Sous 50, 400 et 700 mg/kg, on observait une perte de poids d'environ 15 % et une diarrhée sanguinolente. La nécropsie des chiens sous 5 mg/kg montrait des érosions et des hémorragies de la muqueuse. On observait également ces lésions, ainsi que des ulcères du pylore (antre et/ou sphincter) aux doses plus élevées.

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

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

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

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

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

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

Lorsque des rates gestantes recevaient 10 mg/kg/jour de piroxicam p.o. du premier jour après l'accouplement jusqu'au 16^e, 17^e, 18^e, 19^e ou 20^e jour après l'accouplement, la gestation était prolongée dans tous les groupes, le délai étant proportionnel à la durée du traitement. On

observait une prolongation de la mise bas et une mortalité accrue des rejetons, ainsi qu'une suppression, proportionnelle à la dose, de la lactation.

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

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

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

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

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