ANSM - Mis à jour le : 10/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MELOXICAM TEVA 15 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méloxicam..... 15 mg

Pour 1 comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 66,22 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimé ovale, jaune marbré, gravé « » sur une face et présentant une barre de sécabilité sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose,
- Traitement symptomatique au long cours de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.

MELOXICAM TEVA, comprimé est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 16 ans et plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose quotidienne doit être prise en une seule fois.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient doivent être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose.

- Poussées aiguës d'arthrose : 7,5 mg/jour. En cas de besoin, en l'absence d'amélioration, la posologie peut être augmentée à 15 mg/jour (1 comprimé à 15 mg).

- Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante : 15 mg par jour (1 comprimé à 15 mg) (voir paragraphe « Populations particulières »).

En fonction de l'effet thérapeutique, la dose pourra être réduite à 7,5 mg/jour.

NE PAS DEPASSER LA POSOLOGIE DE 15 MG/JOUR.

Populations particulières

Sujets âgés (voir rubrique 5.2)

En traitement au long cours de la polyarthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite ankylosante chez le sujet âgé, la dose recommandée est de 7,5 mg/jour (voir également rubrique 4.2 « Patients présentant un risque accru d'effets indésirables » et rubrique 4.4).

Patients présentant un risque accru d'effets indésirables (voir rubrique 4.4) :

Chez les patients présentant un risque accru d'effets indésirables, par exemple des antécédents d'affections gastro-intestinales ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, le traitement doit être instauré à la posologie de 7,5 mg par jour.

Insuffisance rénale (voir rubrique 5.2)

Ce médicament est contre indiqué chez les insuffisants rénaux sévères non dialysés (voir rubrique 4.3).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale hémodialysés, la posologie ne doit pas dépasser 7,5 mg/jour. Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (soit des patients avec une clairance de la créatinine de plus de 25 ml/min).

Insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2)

Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Ce médicament est contre-indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans (voir rubrique 4.3).

Ce médicament existe sous d'autres dosages qui peuvent être plus appropriés.

Mode d'administration

Voie orale.

La quantité totale journalière doit être prise en une seule fois, avec de l'eau ou un autre liquide, au cours d'un repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- 3ème trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6) ;

- chez l’enfant et l’adolescent de moins de 16 ans ;

- hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

- hypersensibilité aux molécules d'activité proche telles qu’anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), acide acétylsalicylique. Le méloxicam ne doit pas être administré aux patients ayant développé des phénomènes d'asthme, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke ou d'urticaire après administration d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS ;

- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ;

- ulcère peptique évolutif ou récent, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés) ;

- insuffisance hépato-cellulaire sévère ;

- insuffisance rénale sévère non dialysée ;

- hémorragies gastro-intestinales, antécédents d'hémorragies cérébrales ou de toute autre nature ;

- insuffisance cardiaque sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

En cas d'effet thérapeutique insuffisant, il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée, ni associer le traitement à un autre AINS, en raison du risque d'augmentation de la toxicité sans avantage thérapeutique prouvé.

L'utilisation concomitante du méloxicam avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2), doit être évitée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation du méloxicam n'est pas appropriée pour le traitement des douleurs aigües.

En l'absence d'amélioration après plusieurs jours, le bénéfice du traitement doit être réévalué.

En cas d'antécédents d'œsophagite, de gastrite et/ou d'ulcères gastro-duodénaux, il est recommandé de s'assurer de la guérison complète de ces affections avant d'instaurer le traitement par le méloxicam. Chez les patients traités par le méloxicam et présentant des antécédents de ce type, surveiller systématiquement toute éventuelle apparition de récidives.

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicyliqueacide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Chez les patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme l'héparine en traitement curatif ou chez les sujets âgés, les anticoagulants tels que la warfarine, ou les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou l'acide acétylsalicylique administrée à des doses ? 500 mg par prise ou ? 3 g par jour, l’association avec le méloxicam n’est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant du méloxicam, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Une surveillance clinique de la pression artérielle chez les patients à risque est recommandée au cours du traitement par le méloxicam, et plus particulièrement au moment de l'initiation du traitement.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS, y compris le méloxicam, (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le méloxicam.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le méloxicam qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées, comprenant des dermatites exfoliatives, mettant en danger la vie du patient (syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome de Lyell) ont été rapportées avec l’utilisation de méloxicam. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes et faire l’objet d’une surveillance stricte pour les réactions cutanées. Le risque le plus élevé d’apparition de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell intervient durant le

premier mois de traitement.

Si des symptômes ou des signes de dermatites exfoliatives, de syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (par exemple, une éruption cutanée progressive, souvent avec des cloques et des lésions des muqueuses) sont présents, ou un autre signe quelconque d'hypersensibilité, le traitement avec le méloxicam doit être interrompu. Les meilleurs résultats dans la prise charge de ces réactions, du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell sont obtenus avec un diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de tout médicament suspect. Un arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell sous traitement avec le méloxicam, ce traitement ne doit à aucun moment être repris.

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).

Des cas d'érythème pigmenté fixe (EPF) ont été rapportés avec le méloxicam. Le méloxicam ne doit pas être réadministré aux patients ayant présenté un EPF dû au méloxicam. Une réactivité croisée potentielle peut se produire avec d'autres oxicams.

Paramètres des fonctions hépatiques et rénales

Comme avec la plupart des AINS, des élévations occasionnelles des taux des transaminases sériques, des augmentations de la bilirubinémie ou d'autres indicateurs des fonctions hépatiques, des augmentations de la créatininémie et de l'acide urique et des troubles d'autres paramètres biologiques ont été observés. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'anomalies transitoires et discrètes. Si l'anomalie s'avère significative ou persistante, il faut interrompre l'administration du méloxicam et prescrire les examens appropriés.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS peuvent induire une insuffisance rénale fonctionnelle par réduction de la filtration glomérulaire, en raison de leur action inhibitrice sur l'effet vasodilatateur des prostaglandines rénales. Cet effet indésirable est dose-dépendant. Une surveillance étroite de la fonction rénale incluant le volume de diurèse est recommandée lors de l'initiation du traitement ou en cas d'augmentation de la dose chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- patient âgé ;
- traitements concomitants par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5) ;
- hypovolémie (quelle qu'en soit la cause) ;
- insuffisance cardiaque congestive ;
- insuffisance rénale ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- insuffisance hépatique sévère (albumine sérique 25 g/l ou score de Child-Pugh ? 10).

Dans de rares cas, les AINS peuvent entraîner une néphrite interstitielle, une glomérulonéphrite, une nécrose médullaire rénale ou un syndrome néphrotique.

La dose de méloxicam ne doit pas dépasser 7,5 mg chez les patients ayant une insuffisance rénale à un stade terminal et qui sont hémodialysés. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (c'est-à-dire chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 25 ml/min).

Rétention sodique, potassique et hydrique

Une rétention sodique, potassique et hydrique et une interférence sur les effets natriurétiques des diurétiques peut survenir avec l'utilisation d'AINS. De plus, une diminution de l'effet antihypertenseur des médicaments antihypertenseurs peut survenir (voir rubrique 4.5). En conséquence, des œdèmes, une insuffisance cardiaque ou une hypertension peuvent survenir ou être aggravés chez les patients prédisposés. Une surveillance clinique est donc nécessaire pour les patients à risque (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie peut être favorisée en cas de diabète ou lors de traitement concomitant par des médicaments connus pour leur effet hyperkaliémant (voir rubrique 4.5). Une surveillance régulière des taux de potassium est recommandée dans ces cas.

Association avec le pémétrexed

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée recevant un traitement par pémétrexed, le traitement par méloxicam doit être interrompu pendant au moins 5 jours avant, le jour même, et au moins les 2 jours suivant l'administration du pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Autres mises en garde et précautions

Les effets indésirables sont souvent plus mal tolérés chez les sujets âgés, fragiles ou affaiblis qui nécessitent donc une surveillance accrue. Comme avec les autres AINS, la prudence est de rigueur chez les sujets âgés, dont les fonctions rénale, hépatique et cardiaque sont fréquemment altérées.

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2).

Comme tout AINS, le méloxicam peut masquer les symptômes d'une infection sous-jacente.

Le méloxicam peut altérer la fertilité féminine. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le méloxicam doit être envisagé (voir rubrique 4.6).

Excipients

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Risques liés à l'hyperkaliémie

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques **épargneurs de potassium**, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs associés.

Ce risque est accru lorsque les médicaments susmentionnés sont co-administrés avec du méloxicam.

Interactions pharmacodynamiques

+ Autres Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique

L'administration concomitante de méloxicam avec d'autres AINS, y compris l'acide acétylsalicylique administrée à des doses ? 500 mg par prise ou ? 3 g par jour n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

+ Corticoïdes (par exemple les glucocorticoïdes)

L'utilisation concomitante avec les corticoïdes nécessite de la prudence en raison de l'augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

+ Anticoagulants et héparine

Risque considérablement accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale.

Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants ou d'héparine administrée chez le sujet âgé ou à doses curatives n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les autres cas (par exemple, à doses préventives), la prudence est nécessaire lors de l'administration d'héparine en raison d'un risque hémorragique accru. Une surveillance étroite de l'INR est nécessaire si l'association ne peut être évitée.

+ Thrombolytiques et anti-agrégants plaquettaires

Risque accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres agents antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple des patients déshydratés ou certains patients âgés), l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à des traitements inhibant la cyclo-oxygénase peut entraîner une nouvelle détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. En conséquence, toute association de ce type doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être suffisamment hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée lors de l'initiation du traitement concomitant puis à intervalles réguliers (voir rubrique 4.4).

+ Autres agents anti-hypertenseurs (y compris les bêta-bloquants)

Comme dans le cas des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une diminution de l'effet anti-hypertenseur des bêta-bloquants peut survenir (due à l'inhibition des prostaglandines à effet vasodilatateur).

+ Inhibiteurs de la calcineurine (par exemple ciclosporine, tacrolimus)

Les AINS peuvent accroître la nephrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine, par le biais d'effets dépendant des prostaglandines rénales. En cas d'association, la fonction rénale doit être surveillée, en particulier chez le sujet âgé.

+ Déférasirox

L'administration concomitante de méloxicam et de déférasirox peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. La prudence est de mise lors de l'association de ces médicaments.

Interactions pharmacocinétiques (effet du méloxicam sur la pharmacocinétique d'autres médicaments)

+ Lithium

Les AINS augmentent la lithiémie par diminution de l'excrétion rénale de lithium qui peut atteindre des valeurs toxiques. L'administration concomitante de lithium et d'AINS n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si cette association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithiémie est nécessaire lors de l'initiation, au cours et à l'arrêt du traitement par le méloxicam.

+ Méthotrexate

Les AINS peuvent réduire l'excrétion tubulaire du méthotrexate entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques en méthotrexate. En conséquence, l'administration d'AINS n'est pas recommandée chez les patients traités par de fortes doses de méthotrexate (plus de 15 mg/semaine) (voir rubrique 4.4).

Ce risque d'interaction entre les AINS et le méthotrexate doit également être pris en compte chez les patients traités par des doses plus faibles de méthotrexate, en particulier en cas d'altération de la fonction rénale.

En cas d'association, une surveillance de la numération sanguine et de la fonction rénale sont nécessaires. Des précautions particulières s'imposent en cas d'administration simultanée du méthotrexate et de l'AINS sur trois jours consécutifs, en raison du risque de toxicité liée à l'augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate.

Bien que la pharmacocinétique du méthotrexate (15 mg/semaine) ne soit pas significativement modifiée par l'administration concomitante de méloxicam, il faut tenir compte du risque d'augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate en cas d'administration d'AINS (voir plus haut) (voir rubrique 4.8).

Pémétrexed :

Lors de l'utilisation concomitante de méloxicam avec du pémétrexed chez des patients présentant une clairance de la créatinine allant de 45 à 79 ml/min, l'administration de méloxicam doit être interrompue pendant au moins 5 jours avant, le jour même, et les 2 jours suivant l'administration du pémétrexed. Si une association de méloxicam et de pémétrexed est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier en raison du risque de myélosuppression et d'effets indésirables gastro-intestinaux. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min), l'administration concomitante de méloxicam et de pémétrexed n'est pas recommandée.

Chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ? 80 ml/min), des doses de 15 mg de méloxicam peuvent diminuer l'élimination du pémétrexed et, par conséquent, augmenter la survenue d'événements indésirables liés au pémétrexed.

Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante de doses de 15 mg de méloxicam avec du pémétrexed chez des patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ? 80 ml/min).

Interactions pharmacocinétiques (effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du méloxicam)

+ Cholestyramine

La cholestyramine accélère l'élimination du méloxicam en stoppant la circulation entérohépatique. Cet effet entraîne une augmentation de la clairance du méloxicam de 50 % et une diminution de la demi-vie à 13 ± 3 heures. Cette interaction présente une significativité clinique.

Interactions pharmacocinétiques : effets de l'association du méloxicam et d'autres médicaments sur la pharmacocinétique

+ Antidiabétiques oraux (sulfonylurées, natéglinide)

Le méloxicam est éliminé de façon quasi exclusive par métabolisme hépatique, pour lequel environ deux tiers est médié par les enzymes du cytochrome (CYP) P450 (majoritairement CYP2C9 et minoritairement CYP3A4) et un tiers par d'autres mécanismes tel que l'oxydation par la peroxydase. Le risque de survenue d'interaction pharmacocinétique doit être pris en compte lorsque le méloxicam est administré de manière concomitante avec des médicaments connus pour inhiber, ou pour être métabolisés par le CYP2C9 et/ou le CYP3A4. Des interactions via le CYP2C9 peuvent être attendues lors d'association avec des médicaments tels que des antidiabétiques oraux (sulfonylurées, natéglinide), qui peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et du méloxicam. Les patients utilisant, de manière concomitante, du méloxicam et des sulfonylurées ou du natéglinide doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter toute hypoglycémie.

Aucune interaction pharmacocinétique directe, présentant une significativité clinique, n'a été détectée avec les antiacides, la cimétidine ou la digoxine.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformation cardiaque est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %. Ce risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryo-fœtale. De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au

cours de la période d'organogénèse.

A partir de la 20e semaine de grossesse, l'utilisation de méloxicam peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. De plus, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés après un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux s'étant résolus après l'arrêt du traitement. Par conséquent, à moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du méloxicam est à éviter au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse.

En cas d'utilisation du méloxicam chez une femme souhaitant concevoir, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose et la durée du traitement doivent être maintenues aussi faibles que possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition au méloxicam pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine de gestation. Le traitement par méloxicam doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

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

- le fœtus
    - o à une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire),
    - o à une altération de la fonction rénale (voir ci-dessus),
- la mère et l'enfant, à la fin de la grossesse
    - o à une augmentation du temps de saignement, un effet anti-agrégant, pouvant survenir même à très faible dose,
    - o à une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

En conséquence, le méloxicam est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

Bien qu'aucune donnée spécifique chez l'être humain ne soit disponible pour le méloxicam, les AINS sont connus pour passer dans le lait maternel. Le méloxicam a été retrouvé dans le lait d'animaux allaitants. L'administration du méloxicam n'est donc pas recommandée en cas d'allaitement.

Fertilité

Le méloxicam, comme tout médicament connu pour inhiber la synthèse des cyclooxygénases/prostaglandines, peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandé chez les femmes souhaitant concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par méloxicam doit être envisagé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée.

Cependant, compte tenu de son profil pharmacodynamique et des effets indésirables médicamenteux rapportés, il est peu probable que le méloxicam affecte l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, en cas de survenue de troubles de la vision incluant une vision floue, des sensations vertigineuses, une somnolence, des vertiges ou d'autres troubles du système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

a) Description générale

Les données des études cliniques et épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier à hautes doses et sur le long terme) peut être associée à une légère augmentation du risque de présenter un accident artériel thrombotique (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés au cours d'un traitement par AINS.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Des effets indésirables cutanés sévères (EICS) tels que syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et syndrome de Lyell ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Les fréquences des évènements rapportés ci-dessous sont basées sur les taux de survenue des effets indésirables observés au cours de 27 essais cliniques, avec une durée de traitement d'au moins 14 jours. Les données sont issues d'essais cliniques réalisés sur 15 197 patients traités par des doses orales quotidiennes de 7,5 ou 15 mg de méloxicam sous forme de comprimés ou de gélules sur des périodes allant jusqu'à 1 an.

Les effets indésirables mis en évidence lors de notifications spontanées après la mise sur le marché du produit sont également mentionnés.

Les évènements indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

b) Tableau des effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : anémie.

- Rare : anomalies de la numération de la formule sanguine (incluant numération différentielle des globules blancs) : leucopénie, thrombopénie.

- De très rare cas d'agranulocytose ont été rapportés (voir rubrique c)

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent : réactions allergiques autres que réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.
- Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Affections psychiatriques :

- Rare : humeur altérée, cauchemars.
- Fréquence indéterminée : état confusionnel, désorientation.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : étourdissements, somnolence.

Affections oculaires :

- Rare : troubles de la vue, notamment vision floue, conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Peu fréquent : vertiges.
- Rare : acouphènes.

Affections cardiaques :

- Rare : palpitations.

Une insuffisance cardiaque a été rapportée en association avec un traitement par les AINS.

Affections vasculaires :

- Peu fréquent : pression artérielle augmentée (voir rubrique 4.4), flush.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : asthme chez certains sujets allergiques à l’acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, flatulences, diarrhées.
- Peu fréquent : hémorragies gastro-intestinales occultes ou macroscopiques, stomatite, gastrite, éructation.
- Rare : colite, ulcères gastro-duodénaux, œsophagites.

- Très rare : perforation gastro-intestinale.

- Fréquence indéterminée : pancréatite.

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales peuvent parfois être sévères et potentiellement fatales, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : anomalies de la fonction hépatique (par exemple, élévation des transaminases ou de la bilirubine).

- Très rare : hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : angiœdème, prurit, éruption cutanée.

- Rare : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), syndrome de Lyell (voir rubrique 4.4) ; urticaire.

- Très rare : dermatose bulleuse, érythème polymorphe.

- Fréquence indéterminée : réaction de photosensibilité, érythème pigmenté fixe (voir rubrique 4.4).

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : rétention sodique et hydrique, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5), anomalies des tests de la fonction rénale (augmentation de la créatinine sérique et/ou de l'urée sérique).

- Rare : insuffisance rénale aiguë en particulier chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Fréquence indéterminée : infertilité féminine, retard d’ovulation.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : œdèmes, y compris œdème des membres inférieurs.

c) Informations concernant des cas individuels graves ou des réactions particulièrement fréquentes

De très rares cas isolés d'agranulocytose ont été rapportés chez des patients traités par méloxicam et d'autres médicaments potentiellement myélotoxiques (voir rubrique 4.5).

d) Effets indésirables non observés à ce jour avec le médicament, mais généralement connus pour être liés à l'administration d'autres produits de la même classe

Lésions rénales organiques entraînant une insuffisance rénale aiguë : de très rares cas de néphrite interstitielle, nécrose tubulaire aiguë, syndrome néphrotique et nécrose des papilles rénales ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage aigu aux AINS, les symptômes sont limités à une léthargie, une somnolence, des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques, généralement réversibles avec un traitement adapté. Des hémorragies gastro-intestinales peuvent survenir. Un surdosage sévère peut conduire à une hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une atteinte hépatique, une détresse respiratoire, un coma, des convulsions, un collapsus cardio-vasculaire et un arrêt cardiaque.

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées au cours de traitements par AINS et peuvent survenir en cas de surdosage.

Traitement

En cas de surdosage aux AINS, un traitement symptomatique adapté doit être instauré. Lors d'un essai clinique, une accélération de l'élimination du méloxicam a été mise en évidence suite à l'administration par voie orale de cholestyramine (4 g, 3 fois par jour).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien, Oxicam, code ATC : M01AC06.

Le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des oxicams, doté de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques.

L'activité anti-inflammatoire du méloxicam a été démontrée dans des modèles classiques d'inflammation. Comme avec les autres AINS, son mécanisme d'action précis reste inconnu.

Cependant, il existe au moins un mode d'action commun à tous les AINS, y compris le méloxicam : l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines, médiateurs connus de l'inflammation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le méloxicam est bien absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal et présente une biodisponibilité absolue d’environ 90 % après administration orale sous forme de gélule. La

bioéquivalence a été établie entre les gélules, les comprimés et la suspension buvable.

Après administration d'une dose unique de méloxicam, les concentrations plasmatiques maximales médianes sont atteintes en 2 heures pour la suspension buvable et en 5 à 6 heures pour les formes orales solides (comprimés et gélules).

Après administration de doses réitérées, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 jours. Lors d'une administration quotidienne, les concentrations plasmatiques moyennes varient entre 0,4 à 1,0 ? g/mL pour une dose de 7,5 mg et 0,8 à 2,0 ?g/ml pour une dose de 15 mg (valeurs des C_{min} et C_{max} à l'état d'équilibre), avec une amplitude assez faible. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 heures à 6 heures pour les formes comprimés, gélules et suspension buvable respectivement. Lors de traitements en continu sur des périodes de plus d'un an, les concentrations plasmatiques sont comparables à celles observées à l'état d'équilibre lors de l'initiation du traitement. L'absorption du méloxicam après administration orale n'est pas modifiée en cas d'administration au milieu d'un repas ou d'utilisation concomitante d'antiacides minéraux.

Distribution

Le méloxicam est très fortement lié aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine (99 %). Il pénètre dans le liquide synovial où il atteint des concentrations correspondant environ à la moitié de la concentration plasmatique.

Le volume de distribution est faible, d'environ 11 litres après l'administration par voie IM ou IV, et révèle des variations interindividuelles de l'ordre de 7 à 20 %. Le volume de distribution après l'administration de doses orales multiples de méloxicam (7,5 à 15 mg) est d'environ 16 litres avec des coefficients de variation allant de 11 à 32 %.

Biotransformation

Le méloxicam est métabolisé de façon intense au niveau hépatique. Quatre métabolites différents, tous pharmacologiquement inactifs, ont été identifiés dans l'urine. Le métabolite principal, le 5'-carboxyméloxicam (correspondant à 60 % de la dose) est formé par oxydation d'un métabolite intermédiaire, le 5'-hydroxyméthylméloxicam, qui est également excrété dans une moindre mesure (correspondant à 9 % de la dose). Des études *in vitro* suggèrent que le CYP2C9 joue un rôle important dans cette voie métabolique, avec une contribution mineure de l'isoenzyme CYP3A4. L'activité peroxydase est probablement à l'origine des deux autres métabolites, qui correspondent respectivement à 16 % et 4 % de la dose administrée.

Élimination

Le méloxicam est éliminé principalement sous forme de métabolites, pour moitié par voie urinaire et pour moitié par voie fécale. Moins de 5 % de la dose quotidienne sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces, seules des traces de méloxicam inchangé sont retrouvées dans les urines.

La demi-vie moyenne d'élimination varie entre 13 et 25 heures après l'administration par voie orale, IM et IV. La clairance plasmatique totale est de 7 à 12 mL/min après l'administration de doses uniques, par voie orale, intraveineuse ou rectale.

Linéarité/non-linéarité

Les paramètres pharmacocinétiques du méloxicam sont linéaires entre les doses thérapeutiques de 7,5 à 15 mg après administration par voie orale ou intramusculaire.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance hépatique/rénale

Une insuffisance hépatique ou rénale à un stade léger à modéré n'a pas d'influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques du méloxicam. Les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ont eu une élimination totale du médicament significativement plus élevée. Une liaison aux protéines réduite est observée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale. Dans les cas d'insuffisance rénale sévère, l'augmentation du volume de distribution peut entraîner une augmentation des concentrations de la fraction libre de méloxicam (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Patients âgés

Les hommes âgés ont présenté des paramètres pharmacocinétiques moyens similaires à ceux des hommes jeunes. Les femmes âgées ont présenté des valeurs d'ASC plus élevées et une demi-vie d'élimination plus longue par rapport aux sujets jeunes des deux sexes. La clairance plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez les sujets âgés est légèrement plus faible que celle observée chez les sujets plus jeunes (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil toxicologique du méloxicam observé lors des études pré-cliniques est identique à celui des AINS : ulcérations et érosions gastro-intestinales, nécrose des papilles rénales à doses élevées lors de l'administration chronique dans deux espèces animales.

Des études de reproduction chez le rat par voie orale ont montré une diminution de l'ovulation, une diminution des implantations, et des effets embryotoxiques (augmentation des fausses couches) à dose maternotoxique de 1 mg/kg et plus. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes jusqu'à des doses orales de 4 mg/kg chez le rat et de 80 mg/kg chez le lapin.

Les doses concernées dépassent les doses cliniques (7,5-15 mg) d'un facteur 10 à 5 sur une base mg/kg (pour une personne de 75 kg).

Des effets fœto-toxiques à la fin de la gestation, communs à tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, ont été observés. Des études non cliniques ont révélé que le méloxicam pouvait être détecté dans le lait d'animaux allaitants. Aucun effet mutagène n'a été observé lors des tests *in vitro* et *in vivo*. Le méloxicam ne s'est montré carcinogène ni chez le rat ni chez la souris, à des doses nettement supérieures à celles utilisées en clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Citrate de sodium, lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), povidone K30, silice colloïdale anhydre, crospovidone, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 14 (2 x 7), 20, 28, 30, 50, 60, 100 ou 500 (10 x 50) comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium ou PVC/PE/PVdC/aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 370 946 6 5 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 370 947 2 6 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 371 806 3 4 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 371 808 6 3 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 371 809 2 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 567 853 4 6 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 371 810 0 6 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 567 854 0 7 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 567 855 7 5 : 500 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.