ANSM - Mis à jour le : 16/09/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PIROXICAM TEVA 20 mg/ 1 ml, solution injectable (IM)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Piroxicam..... 20 mg

Pour une ampoule de 1 ml

Excipients à effet notoire : Chaque ml de solution contient 20 mg d'alcool benzylique, 553 mg de propylène glycol et 100 mg d'alcool (éthanol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (IM)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le piroxicam est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée de la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. En raison de son profil de tolérance (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4), le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de première intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué.

La décision de prescrire une spécialité contenant du piroxicam doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie intra-musculaire.

Posologie

La prescription de spécialités contenant du piroxicam doit être initiée par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives.

La dose journalière maximale recommandée est de 20 mg (une ampoule).

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose nécessaire au soulagement des symptômes la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte. Le bénéfice et la sécurité d'emploi du traitement doivent être réévalués dans les 14 jours.

Si la poursuite du traitement s'avère nécessaire, ce dernier devra être accompagné de réévaluations fréquentes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Dans la mesure où le piroxicam a été associé à une augmentation du risque de complications gastro-intestinales, la possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique

(par ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée, en particulier pour les patients âgés.

Fréquence d'administration

La durée du traitement est de 2 à 3 jours (ce délai permettant si nécessaire la mise en œuvre du relais thérapeutique par voie orale ou rectale).

Le piroxicam injectable n'est administré que lorsque la voie orale ou rectale ne peuvent être utilisées.

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Le risque d'effets indésirables dose-dépendants étant plus élevé, il convient d'administrer avec précaution le piroxicam aux patients connus ou suspectés être des métaboliseurs lents du CYP2C9, sur la base du génotypage ou des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9. Une réduction de la dose est à envisager (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Cette spécialité peut être injectée, soit avec une seringue en verre, soit avec une seringue (polypropylène) à usage unique.

Les injections doivent être faites de façon rigoureusement aseptique dans la partie externe du quadrant supéro-externe de la fesse, profondément et lentement. Lorsqu'elles sont répétées, il est recommandé de changer de côté à chaque injection. Il est important d'aspirer avant injecter, afin de s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.

En cas de fortes douleurs au moment de l'injection, arrêter celle-ci immédiatement.

En cas de prothèse de hanche, l'injection doit être faite du côté opposé.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- antécédents de réaction cutanée (quelle qu'en soit la sévérité) au piroxicam, à d'autres AINS et autres médicaments,
- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenché, de polypes nasaux ou de rhinites déclenchés par la prise de piroxicam ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine,
- antécédents de réactions médicamenteuses allergiques graves de tout type, en particulier réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell),
- utilisation concomitante d'acitrétine, d'autres AINS, y compris AINS sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique, à doses analgésiques,
- antécédents d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale,
- patients présentant des antécédents de troubles gastro-intestinaux prédisposant à des troubles hémorragiques tels que rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, cancers gastro-intestinaux ou diverticulite,

- patients présentant un ulcère peptique évolutif, un trouble gastro-intestinal inflammatoire ou une hémorragie gastro-intestinale,

- insuffisance hépato-cellulaire sévère,

- insuffisance cardiaque sévère,

- insuffisance rénale sévère,

- enfants de moins de 15 ans,

- troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours (contre-indication liée à la voie intra-musculaire).

- chez les prématurés et les nouveau-nés à terme, en raison de la présence d'alcool benzylique,

- pontage aorto-coronarien,

- en association au mifamurite (voir rubrique 4.5).

- grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6),

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale
PIROXICAM TEVA 20 mg/1 ml, solution injectable (IM) expose à un risque de mort fœtale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).
Effets chez l'enfant à naitre
PIROXICAM TEVA 20 mg/1 ml, solution injectable (IM) expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. Voir rubrique 4.6).
PIROXICAM TEVA 20 mg/1 ml, solution injectable (IM) est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).
En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), PIROXICAM TEVA 20 mg/1 ml, solution injectable (IM) ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

Mises en garde spéciales

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

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 les paragraphes «Manifestations gastro-intestinales» et «Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires» ci-dessous).

Le bénéfice clinique et la sécurité d'emploi doivent faire l'objet d'une réévaluation périodique. Le traitement devra être immédiatement arrêté dès les premiers signes de réactions cutanées ou d'événements gastro-intestinaux symptomatiques.

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de ce médicament peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

Manifestations gastro-intestinales (GI) : risque d'ulcères, d'hémorragies et de perforations GI.

Les AINS, y compris le piroxicam, peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux graves notamment des hémorragies, ulcérations et perforations de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, certaines d'entre elles pouvant être fatales. L'administration de doses supérieures à 20 mg par jour augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. Les études observationnelles suggèrent que le piroxicam peut être associé à un risque élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS. Ces événements indésirables graves peuvent se produire à tout moment, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte, chez tous les patients traités par des AINS.

Qu'il soit de courte ou de longue durée, tout traitement par AINS entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables GI graves.

Les patients présentant des facteurs de risque pour les effets indésirables GI graves ne doivent être traités par piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice / risque (voir rubrique 4.3 et ci-dessous).

La possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée (voir rubrique 4.2).

Complications GI graves

Identification des sujets à risque

L'incidence des complications GI graves augmente avec l'âge. Au-delà de 70 ans, il existe un risque élevé de complications. Une administration chez des patients âgés de plus de 80 ans doit être évitée.

Les patients recevant des traitements associés, tels que les corticoïdes administrés par voie orale, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique à faible dose, encourent un risque accru de complications GI graves (voir ci-dessous et la rubrique 4.5), de même que les patients consommant de l'alcool. Comme avec les autres AINS, l'utilisation du piroxicam en association avec un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients à risque.

La vigilance est de rigueur pour les patients et les médecins de façon à détecter d'éventuels signes et symptômes d'ulcère et/ou d'hémorragie digestive au cours du traitement par piroxicam. Il convient de demander aux patients de signaler tout symptôme abdominal nouveau ou inhabituel pendant le traitement. Si une complication gastro-intestinale est suspectée au cours du traitement, le piroxicam doit être immédiatement interrompu. Une évaluation clinique complémentaire ainsi qu'une alternative thérapeutique doivent être envisagées.

Céphalées

Lorsque les analgésiques sont utilisés sur le long terme, à de fortes doses, ou de façon incorrecte, des céphalées peuvent se développer ou s'aggraver. Dans ce cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu ; les céphalées induites par l'usage excessif d'analgésiques ne doivent pas être traitées par une augmentation de dose.

Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation

régulière de médicaments analgésiques.

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.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (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) potentiellement fatals. Une augmentation relative du risque semble être similaire chez tous les patients, qu'ils présentent ou non une maladie CV ou des facteurs de risque CV. Toutefois, les patients présentant une maladie CV connue ou des facteurs de risque CV peuvent avoir un risque plus élevé en termes d'incidence absolue, en raison du risque plus élevé qu'ils présentent au départ. Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le piroxicam.

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 piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice / risque.

Les patients souffrant d'une pathologie CV peuvent présenter un risque accru d'aggravation d'insuffisance cardiaque : les médecins et les patients doivent être avertis de ce risque, même en l'absence de symptômes CV antérieurs. Les patients doivent, en outre, être informés de signes et symptômes de toxicité cardiaque grave et des actions à entreprendre s'ils surviennent (voir rubrique 4.3).

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).

Hypertension

Comme pour tous les AINS, le piroxicam peut entraîner l'apparition d'une hypertension artérielle, ou la majoration d'une hypertension préexistante, pouvant contribuer à une augmentation de l'incidence des effets cardiovasculaires. Les AINS, dont le piroxicam, doivent être utilisés avec précaution chez les patients hypertendus. La pression sanguine doit être surveillée étroitement à l'initiation et pendant toute la durée du traitement.

Effets hépatiques

Des atteintes hépatiques sévères (ictère, hépatite grave ou fatale) ont rarement été rapportées avec le piroxicam. Si des anomalies de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent ou s'il survient des signes cliniques d'insuffisance hépatique ou des manifestations générales (éosinophilie, rash), le piroxicam doit être arrêté.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ont été très rarement rapportées lors de traitement par AINS (voir rubrique 4.8).

Des cas d'érythème pigmenté fixe (FDE) ont été rapportés avec le piroxicam.

Le piroxicam ne doit pas être réintroduit chez les patients présentant des antécédents de FDE liée au piroxicam.

Une réactivité croisée potentielle pourrait survenir avec d'autres oxicams.

Des réactions cutanées d'évolution fatale, syndrome de Stevens-Jonhson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET, syndrome de Lyell) ont été rapportés avec le piroxicam. .

Les patients doivent être informés des signes et symptômes et être surveillés attentivement au niveau cutané. Le risque est plus élevé en début de traitement, les réactions se manifestant dans la majorité des cas au cours du 1er mois de traitement. Si les symptômes ou les signes de SSJ ou NET sont présents (tels que rash cutané évolutif, souvent accompagné de bulles ou lésions muqueuses), le traitement par le piroxicam doit être arrêté.

Les meilleurs résultats de traitement des SJS et NET sont obtenus en cas de diagnostic précoce et d'arrêt immédiat du produit suspect. Un arrêt précoce est lié à un meilleur pronostic. Si un patient a développé un SJS ou NET sous piroxicam, le piroxicam ne doit jamais être réadministré à ce patient, à aucun moment.

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

Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de réactions cutanées graves par rapport aux autres AINS non dérivés des oxicams. L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par piroxicam doit être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire.

En début de traitement, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Ces patients doivent être surveillés attentivement tout en recevant la thérapie avec un AINS.

Une attention particulière doit être portée lors de l'initiation du traitement par piroxicam chez les patients présentant une déshydratation sévère. Une surveillance est aussi recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.3)

En raison de l'élimination importante du piroxicam et de ses produits de biotransformation par voie rénale, l'administration de plus faibles doses de piroxicam doit être envisagée chez les patients ayant une fonction rénale altérée, et doivent être étroitement surveillés (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Autres effets

Le piroxicam, comme les autres AINS, diminue l'agrégation plaquettaire et augmente le temps de saignement. Les patients qui pourraient être concernés par cet effet, doivent être étroitement surveillés lorsque le piroxicam leur est administré.

Un patient présentant des symptômes et/ou des signes évocateurs d'une atteinte hépatique, ou chez qui un test de la fonction hépatique s'est révélé anormal doit avoir sa fonction hépatique évaluée afin de savoir s'il risque de développer une réaction hépatique plus sévère pendant le traitement avec le piroxicam. Bien que ces réactions soient rares, si des anomalies de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent ou s'il survient des signes cliniques d'insuffisance hépatique ou des manifestations générales (par exemple éosinophilie, rash, etc), le piroxicam doit être arrêté (voir rubrique Effets indésirables).

L'administration concomitante d'aspirine et de piroxicam a montré une réduction de la concentration plasmatique de piroxicam (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Utilisation avec des anticoagulants oraux

L'utilisation concomitante d'AINS, y compris le piroxicam, avec des anticoagulants oraux augmente le risque de saignements gastro-intestinaux et non-gastro-intestinaux, et doit être évitée. Les anticoagulants oraux comprennent les anticoagulants de type warfarine/coumarine et les anticoagulants oraux directs (par exemple, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). L'anticoagulation/l'INR doit être surveillé chez les patients prenant un anticoagulant de type warfarine/coumarine (voir rubrique 4.5).

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire en début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Sujets âgés :

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).

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

Excipients

Sodium

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

Alcool benzylique

Ce médicament contient 20 mg d'alcool benzylique par ml de solution.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans le corps et entrainer des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »). A utiliser avec précaution et seulement en cas de nécessité, particulièrement chez les sujets insuffisants hépatiques ou rénaux et chez la femme enceinte ou allaitante.

Propylène glycol

Ce médicament contient 553 mg de propylène glycol par ml de solution.

Alcool (éthanol)

Ce médicament contient 100 mg d'alcool (éthanol) par ml. La quantité d'alcool dans 1 ml de ce médicament équivaut à moins de 3 ml de bière ou 1 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entrainer d'effet notable.

Précautions d'emploi

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

La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C9

Il convient d'administrer avec précaution le piroxicam aux patients connus ou suspectés d'être métaboliseurs lents du CYP2C9, sur la base des antécédents/expériences antérieures avec d'autres substrats du CYP2C9 car il peut y avoir des concentrations plasmatiques anormalement élevées de piroxicam dues à une diminution du métabolisme (voir rubrique 5.2).

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

L'administration simultanée de piroxicam avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations contre-indiquées

+**Mifamurtide**

Aux doses élevées d'AINS, risque de moindre efficacité du mifamurtide.

Associations déconseillées

+**Anagrélide**

Majoration des évènements hémorragiques.

+**Autres AINS, acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou antalgiques (? 500 mg par prise et/ou 3 g par jour)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

Des études chez l'homme ont fait apparaître une réduction de la concentration plasmatique de piroxicam d'environ 80 % de la valeur habituelle lors de l'administration concomitante de piroxicam et d'acide acétylsalicylique.

+**Anticoagulants oraux**

Les AINS, y compris le piroxicam, sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, tels que les dérivés de type coumarine (warfarine) et les anticoagulants oraux directs (par exemple, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par conséquent, l'utilisation concomitante du piroxicam et d'anticoagulants doit être évitée. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite voire biologique (voir rubrique 4.4).

+**Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris l’aspirine et les autres salicylés)**

Avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

Comme pour tous les AINS, l’association du piroxicam à l’acide acétylsalicylique ou à d’autres AINS, ainsi que l’association de plusieurs spécialités contenant du piroxicam, doit être évitée.

Aucune donnée n’a permis de montrer le bénéfice de telles associations par rapport au piroxicam seul ; en outre, l’incidence des effets indésirables est alors augmentée (voir rubrique 4.4).

Des études chez l’homme ont fait apparaître une réduction de la concentration plasmatique de piroxicam d’environ 80 % de la valeur habituelle lors de l’administration concomitante de piroxicam et d’acide acétylsalicylique.

+**Gluco-corticoïdes avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour)**

Majoration du risque hémorragique.

+**Héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé)**

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l’association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+**Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives ou chez le sujet âgé)**

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+**Lithium**

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+**Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+**Nicorandil**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestives.

+**Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml / min et 80 ml /min)**

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+**Antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+**Ciclosporine :**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+**Cobimétinib**

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.

+**Diurétiques**

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+**Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+**Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)**

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+**Tacrolimus :**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+**Tenofovir disoproxil**

Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale.

En cas d’association, surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

+ **Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

Le piroxicam, comme les autres AINS, diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Cet effet doit être pris en compte lors de la détermination du temps de saignement.

Le piroxicam interfère sur l’effet antiplaquettaire de l’aspirine à faibles doses, et peut donc interférer dans l’action prophylactique de l’aspirine dans le traitement des pathologies CV.

+ **Antiagrégants plaquettaires**

Augmentation du risque hémorragique, notamment gastro-intestinal.

+ **Autres hyperkaliémiants**

Risque de majoration de l’hyperkaliémie, potentiellement létale.

+ **Risque lié à l’hyperkaliémie**

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

L’association de ces médicaments majore le risque d’hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu’ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l’association d’un IEC et d’un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l’instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaitre les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l’objet d’interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu’ils sont associés à d’autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

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

+ **Bêta-bloquants (sauf esmolol)(y compris collyres) :**

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ **Deferasirox :**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)**

Augmentation du risque d’ulcération et d’hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

+ **Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (doses préventives)**

Augmentation du risque hémorragique.

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

Majoration du risque hémorragique (voir rubrique 4.4).

+ **Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques**

Augmentation du risque hémorragique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de **PIROXICAM TEVA 20 mg/1 ml, solution injectable (IM)**, même ponctuelle, est **contre-indiquée**. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du fœtus et/ou du nouveau-né.
Sauf nécessité absolue, **PIROXICAM TEVA 20 mg/1 ml, solution injectable (IM) ne doit pas être prescrit** chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
En cas de prise à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du fœtus pourrait s'avérer nécessaire.
En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par PIROXICAM TEVA 20 mg/1 ml, solution injectable (IM) doit être interrompu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1er trimestre de grossesse est associé à une augmentation du risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire fœtale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1er trimestre. Le risque paraît 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 au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-fœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque d'atteinte fonctionnelle rénale :

- *In utero* (mise en route de la diurèse fœtale): un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.

- *A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.*

- A partir de la 20ème semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque de **constriction du canal artériel** (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24ème semaine d'aménorrhée :

Le risque de **toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

Allaitement

Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

Prévenir les patients de l'apparition possible, après la prise d'AINS, de vertiges, de somnolence, de fatigue et de troubles visuels. Si cela se produit, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

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.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

La classification des effets indésirables selon la fréquence utilise la convention suivante : fréquents (? 1/100), peu fréquents (1/100), très rares (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie

Peu fréquent : anémie aplasique, anémie hémolytique, purpura non thrombocytopénique (de Henoch-Schoenlein)

Fréquence indéterminée : rares cas d'aplasie médullaire

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réaction d'hypersensibilité telles une anaphylaxie, maladie sérique

Troubles métaboliques et nutritionnels

Fréquent : anorexie

Peu fréquent : hypoglycémie, hyperglycémieAffections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie, nervosité, dépression, hallucinations, troubles de l'humeur, rêves anormaux, confusion mentale

Affections du système nerveux

Fréquent : étourdissements, céphalées, somnolence

Peu fréquent : paresthésies

Fréquence indéterminée : méningite aseptique, sensation vertigineuse.

Affections oculaires

Peu fréquent : gonflement oculaire, vision floue, irritation oculaire

Il n'a pas été signalé de perturbations oculaires aux examens ophtalmologiques de routine et lors des contrôles à la lampe à fente.

Affections de l’oreille et du labyrinthe

Fréquent : vertiges, acouphènes.

Fréquence indéterminée : des cas isolés de baisse de l’acuité auditive ont été exceptionnellement rapportés

Affections cardiaques

Fréquence Indéterminée : insuffisance cardiaque

Fréquence indéterminée : palpitations

Affections vasculaires

Peu fréquent : vascularite

Fréquence indéterminée : hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : bronchospasme, épistaxis, dyspnée, crise d'asthme observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Affections gastro-intestinales

Fréquents : stomatite, douleurs épigastriques, nausées, constipation, flatulence, diarrhée, douleurs abdominales, indigestion

Peu fréquent : hémorragie gastro-intestinale (dont hématémèse et méléna), perforation gastro-intestinale, ulcère gastro-duodénal (dans de rares cas mortels)

Fréquence indéterminée : vomissements, gêne abdominale, réaction ano-rectale lors de l’administration de suppositoire caractérisée par une douleur locale, brûlures, prurit et tenesme et saignement rectal occasionnel, gastrite.

Ceux-ci sont d’autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée (voir rubrique 4.4).

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : ictère, hépatite (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi)

Une atteinte hépatique plus sévère (ictère, hépatite grave ou fatale) a exceptionnellement été rapportée avec le piroxicam.

Si des anomalies de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent ou s'il survient des signes cliniques d'insuffisance hépatique ou des manifestations générales (éosinophilie, rash), le piroxicam doit être arrêté.

Fréquence indéterminée : exceptionnels cas de pancréatite.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquent : rash, prurit

Peu fréquent : réaction de photosensibilité, éruption vésiculo-bulleuse, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, œdème de Quincke, alopécie, onycholyse

Très rare : réactions cutanées graves (SCARs) : éruptions bulleuses à type d'érythème polymorphe, d'ectodermose pluri-orificielle ou syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET ou maladie de Lyell) ont été rapportés (voir rubrique 4.4)

Fréquence indéterminée : dermatite exfoliative, syndrome DRESS, érythème pigmenté fixe (voir rubrique 4.4)

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une Insuffisance rénale aiguë (IRA) : néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, nécrose papillaire rénale, nécrose tubulaire aiguë, glomérulonéphrite (voir rubrique 4.4)

Rare : Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).Troubles généraux

Fréquent : malaise.

Peu fréquent : œdème périphérique (voir rubrique 4.4)

Fréquence indéterminée : rétention hydrosodée, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5), œdèmes (notamment des membres inférieurs).

Réactions indésirables locales (sensations de brulure) ou lésion des tissus (formation d'abcès stérile, nécrose des tissus adipeux) au site de l'injection, malaise, douleur transitoire lors de l'injection.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : trouble de la reproduction, diminution de la fertilité féminine

Investigations

Fréquent : Diminution de l'agrégabilité plaquettaire et allongement du temps de saignement, diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite non associée à un saignement gastro-intestinal évident, BUN augmenté, élévation réversible du taux d'urée dans le sang et de la créatininémie

Peu fréquent : test de la fonction hépatique modifié (augmentation le plus souvent transitoire et réversible des transaminases sériques, modification du taux de bilirubine), anticorps antinucléaires positifs, gain de poids, perte de poids.

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

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIEN**, code ATC : M01AC01.

(M: système locomoteur)

Le piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams. Il possède les propriétés suivantes :

- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- activité anti-inflammatoire,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du piroxicam est linéaire. Diverses études ont montré l'absence de modification de la pharmacocinétique du piroxicam en fonction de l'âge.

Absorption

Une étude pharmacocinétique comparative entre les formes injectable et orale a montré :

- Les taux plasmatiques de piroxicam après administration en intramusculaire sont significativement plus élevés qu'après administration orale : pendant les 45 minutes, le premier jour et 30 minutes, le deuxième jour ;
- Une bioéquivalence entre les deux formes.

Distribution

Demi-vie d'élimination : environ 50 heures.

Après une injection intramusculaire de 40 mg de piroxicam, on obtient un C_{max} de 3,80 µg/ml en 45 minutes (Tmax).

La fixation aux protéines plasmatiques est importante : de l'ordre de 99 pour cent.

Le piroxicam traverse rapidement la membrane synoviale ; les taux synoviaux sont, en moyenne, de 45 à 50 pour cent des taux sanguins.

La liaison aux protéines du liquide synovial est la même que la liaison aux protéines plasmatiques.

Une étude préliminaire a montré que le piroxicam est présent dans le lait maternel (environ 1 à 3 % des taux plasmatiques).

Biotransformation - EliminationLe piroxicam est éliminé lentement. Il est presque totalement métabolisé.

Moins de 5 pour cent de la dose administrée sont éliminés inchangés dans les urines et les fèces.

Une des voies métaboliques importantes est l'hydroxylation du noyau pyridine de la chaîne latérale du piroxicam, suivi d'une glycuro conjugaison et d'élimination urinaire.

Les taux sériques contrôlés après un an d'administration orale continue de 20 mg/jour de piroxicam sont équivalents à ceux de l'état d'équilibre primitivement atteint.

Une étude a évalué la pharmacocinétique du piroxicam administré à la dose de 20 mg en dose unique à des volontaires sains présentant un génotype CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2 ou CYP2C9*1/*3. Au cours de celle-ci, il a été observé pour les sujets de génotype CYP2C9*1/*2 ou CYP2C9*1/*3, une augmentation de l'ASC0-? et une diminution de la clairance orale du piroxicam. Il a également été observé une augmentation de l'inhibition de la Cyclooxygénase I par le piroxicam pour ces mêmes patients.

Il convient d'administrer avec précaution le piroxicam aux patients connus ou suspectés d'être métaboliseurs lents du CYP 2C9, car il peut y avoir des taux anormalement élevés de piroxicam dans le plasma dû à une diminution du métabolisme (voir rubrique 4.4).

Pharmacogénétique

L'activité du CYP2C9 est réduite chez les personnes présentant des polymorphismes génétiques, comme les polymorphismes CYP2C9*2 et CYP2C9*3. Des données limitées, issues de deux rapports publiés, ont montré que les sujets présentant des génotypes hétérozygotes CYP2C9*1/*2 (n = 9), hétérozygotes CYP2C9*1/*3 (n = 9) et homozygotes CYP2C9*3/*3 (n = 1) avaient, respectivement, des taux systémiques de piroxicam 1,7, 1,7 et 5,3 fois supérieurs aux sujets présentant un génotype CYP2C9*1/*1 (n = 17, génotype des métaboliseurs normaux) suite à l'administration d'une dose unique par voie orale. Les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination du piroxicam chez les sujets présentant des génotypes CYP2C9*1/*3 (n = 9) et CYP2C9*3/*3 (n = 1) étaient, respectivement, 1,7 et 8,8 fois supérieures à celles des sujets présentant un génotype CYP2C9*1/*1 (n = 17). On estime que la fréquence du génotype homozygote *3/*3 va de 0 % à 5,7 % dans les différents groupes ethniques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, nicotinamide, alcool, alcool benzylique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables, propylèneglycol.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.
Après ouverture: le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en ampoule bouteille de 2 ml (verre jaune de type I). Boîte de 1 ou 2.

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 347 319 9 0 : 1 ml en ampoule bouteille de 2 ml (verre jaune type I). Boîte de 1.
- 34009 361 153 7 8 : 1 ml en ampoule bouteille de 2 ml (verre jaune type I). Boîte de 2.

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