



FELDENE<sup>®</sup> DISPERSIBLE 20mg  
Comprimé sécable  
B/10 et B/20

Date:29/01/2015. Version 0.00

PIROXICAM

TUNISIE

**« Mention Légale Longue »**

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**FELDENE DISPERSIBLE 20 mg, comprimé sécable**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Piroxicam ..... 20,0 mg

Pour un comprimé.

Excipients : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible sécable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique au long cour des :

- Rhumatisme inflammatoire chronique, notamment polyarthrite rhumatoïde, ankylosante;
- certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

Traitement symptomatique de courte durée des pousses aiguës des:

- radicalgies rhumatismes abarticulaires et affections aiguës post-traumatiques de l'appareil locomoteur, tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, entorses, arthrites microcristallines, arthroses.
- Traitement des dysménorrhées primaires

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels ou dissous dans un grand verre d'eau.

Posologie :

- Traitement symptomatique au long cours de :
  - rhumatismes inflammatoires chroniques et arthroses : 1 comprimé à 20 mg, soit 20 mg par jour en une seule prise.

Pour certains malades, la posologie peut être portée à 30 mg par jour, en une ou plusieurs prises. A l'inverse, la posologie peut être parfois réduite à 10 mg par jour. L'administration au

long cours de doses supérieures ou égales à 30 mg/jour augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux.

- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
  - rhumatismes abarticulaires et affections aiguës post-traumatiques de l'appareil locomoteur : 2 comprimés à 20 mg, soit 40 mg par jour (en une ou plusieurs prises) pendant 2 jours, puis 1 comprimé à 20 mg, soit 20 mg par jour les jours suivants.
  - arthrites microcristallines : 2 comprimés à 20 mg, soit 40 mg par jour, de préférence en une seule prise journalière, pendant 4 à 6 jours en moyenne.  
Le piroxicam n'est pas indiqué pour le traitement au long cours des arthrites microcristallines.
  - arthroses et radiculalgies : 2 comprimés à 20 mg, soit 40 mg par jour en une ou plusieurs prises pendant les 2 premiers jours, puis 1 comprimé à 20 mg, soit 20 mg par jour les jours suivants.

La dose quotidienne totale de piroxicam administrée quelle que soit la voie d'administration ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée ci-dessus, soit 40 mg/jour.

#### Fréquence d'administration :

Les comprimés doivent être pris au cours d'un repas.

### **4.3 Contre-Indications**

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6.)
- hypersensibilité à la substance active, antécédents de réaction cutanée (quelle qu'en soit la sévérité) au piroxicam, à d'autres AINS et autres médicaments
- antécédent d'allergie aux autres constituants du comprimé,
- antécédents d'asthme déclenché 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'autres AINS, y compris AINS sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique, à doses analgésiques,
- utilisation concomitante d'anticoagulants,
- 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.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Mises en garde spéciales**

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. 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. Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS.

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). 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.

#### 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). 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.

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 graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), 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.

#### Rétention hydro-sodée

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 hyperkaliémians (voir rubrique 4.5).

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

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.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

#### **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.

Les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9 doivent être traités avec précaution (voir rubrique 5.2).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### **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 hyperkaliémians, les inhibiteurs de

l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprim.

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

Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.

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

### **Associations contre indiquées**

#### **+ Autres AINS (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.

#### **+ Anticoagulants**

Les AINS, y compris le piroxicam, sont susceptibles de majorer les effets des anti-coagulants, tels que la warfarine. Par conséquent, l'utilisation concomitante du piroxicam et d'anticoagulants tels que la warfarine doit être évitée (voir rubrique 4.3).

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

### **Associations déconseillées**

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

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

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

#### **+ 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 15 mg/semaine**

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

**+ 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 sa clairance rénale par les AINS).

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :**

**+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

**+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 15 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 sa clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

**+ Ciclosporine, tacrolimus :**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

**Associations à prendre en compte**

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

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

**+ Gluco-corticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

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



**+ Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

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

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

Augmentation du risque hémorragique.

**+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)**

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

**+ Déférasirox**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

**+ Autres hyperkaliémiants**

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

## 4.6 Grossesse et allaitement

### Grossesse

#### Aspect malformatif : 1<sup>er</sup> trimestre

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

#### Aspect foetotoxique et néonatal : 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre expose à :

- une atteinte fonctionnelle rénale :

- in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
- à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

- un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
  - constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de FELDENE ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Une prise par mégarde au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, foetale et/ ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

### Allaitement

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

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

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de somnolence.

### **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 ulcérate, douleur abdominale, melæna, hématomèse, 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.

#### **Effets gastro-intestinaux :**

Ont été rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'anorexie, pesanteurs épigastriques, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, flatulences, diarrhée, ulcères, perforations, hémorragies digestives occultes ou non. Ceux-ci sont d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée.

#### **Réactions d'hypersensibilité :**

- Dermatologiques : éruption, rash, prurit, aggravation d'urticaire chronique ;
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme a été observée chez certains sujets notamment allergiques à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Générales : anaphylaxie, œdème de Quincke, vascularites, maladie sérique ont été exceptionnellement rapportés.

#### **Effets sur le système nerveux central :**

- Céphalées, somnolence et vertiges ont été rapportés, ainsi que bourdonnements d'oreille,
- Des cas isolés de baisse de l'acuité auditive ont été exceptionnellement rapportés,
- Il n'a pas été signalé de perturbations oculaires aux examens ophtalmologiques de routine et lors des contrôles à la lampe à fente.

#### **Réactions cutanéomuqueuses :**

- Stomatites,
- Eruptions, prurit, rares cas de photosensibilisation,
- Ont été rapportés de rares cas de réactions cutanées bulleuses à type d'érythème polymorphe, d'ectodermose pluri-orificielle ou de nécrolyse épidermique (Stevens-Johnson, Lyell).

#### **Autres :**

- Oedèmes, notamment des membres inférieurs,
- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.
- Exceptionnels cas de pancréatite.

#### **Quelques rares modifications biologiques ont pu être observées :**

- Rénales : élévation réversible du taux d'urée dans le sang et de la créatininémie,
- Hématologiques :

- 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,
  - Exceptionnels cas d'anémie hémolytique,
  - Thrombocytopénie et purpura non thrombocytopénique (Schönlein-Henoch), leucopénie et éosinophilie,
  - Rares cas d'aplasie médullaire ;
- Hépatiques : quelques cas de modifications, le plus souvent transitoires ou réversibles, des paramètres hépatiques (transaminases sériques, bilirubine) ont pu être observés. 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.
  - Recherche d'anticorps antinucléaires positive : quelques rares cas anecdotiques ont été rapportés.

#### 4.9 Surdosage

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer la réabsorption du piroxicam et ainsi en réduire les taux sériques.
- Traitement symptomatique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

#### ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROÏDIEN. Code ATC : M01AC01

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. Les formes gélules et comprimés sont bioéquivalentes.

## **Absorption**

Administré par voie orale, le piroxicam est rapidement absorbé (demi-vie de résorption : 50 minutes).

La biodisponibilité globale et l'importance de l'absorption ne sont pas modifiées par l'alimentation, cette dernière retardant légèrement la vitesse d'absorption.

## **Distribution**

Demi-vie d'élimination : environ 50 heures.

Après administration per os d'une gélule ou d'un comprimé de piroxicam 20 mg, on obtient un C<sub>max</sub> de 1,85 µg/ml en 1 heure (T<sub>max</sub>) et de 3,72 µg/ml en 1 heure (T<sub>max</sub>) après administration de 40 mg.

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).

## **Métabolisme - Excrétion**

Le piroxicam est éliminé lentement. Il est presque totalement métabolisé.

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

Le piroxicam est métabolisé principalement par le cytochrome P450 CYP 2C9 dans le foie. Une des voies métaboliques importantes est l'hydroxylation du noyau pyridine de la chaîne latérale du piroxicam, suivie d'une glycuco-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'ASCO-∞ 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 du à une diminution du métabolisme.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (AVICEL), hydroxypropylcellulose, stéarylfumarate de sodium.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

## **7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

**9243015**: 10 comprimés sous plaquette thermoformée

**9243016** : 20 comprimés sous plaquette thermoformée

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Tableau A

## **9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

PFIZER TUNISIE

Green center – Rue du lac de Constance – Bloc C-3 Les Berges du Lac – 1053 Tunis – Tunisie

## **10. DATES D'APPROBATION / REVISION.**

Septembre 2011