

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Piroxicam EG 20 mg gélules
Piroxicam EG 20 mg comprimés dispersibles
Piroxicam EG 20 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le piroxicam.

Chaque gélule contient 20 mg de piroxicam. Excipient à effet notoire: chaque gélule contient 246,40 mg de lactose.

Chaque comprimé dispersible contient 20 mg de piroxicam. Excipient à effet notoire: chaque comprimé dispersible contient 320,80 mg de lactose.

Chaque ampoule contient 20 mg de piroxicam. Excipients à effet notoire: contient 100 mg d'éthanol (96%), 20 mg d'alcool benzylique et 400 mg de propylène glycol par dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Piroxicam EG 20 mg est disponible sous forme de gélules, de comprimés dispersibles et d'ampoules pour administration intramusculaire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Piroxicam EG est indiqué pour le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou des poussées inflammatoires d'ostéoarthrose, chez les enfants de plus de 16 ans, les adultes et les personnes âgées jusque 80 ans.

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

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.

Posologie

La dose journalière maximale recommandée est de 20 mg.

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.

Dans la mesure où le piroxicam a été associé à une augmentation du risque de complications gastrointestinales, 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.

Polyarthrite rhumatoïde, ostéoarthrose et spondylarthrite ankylosante:

La dose initiale recommandée est de 10 à 20 mg, en une seule prise par jour.

L'utilisation du piroxicam lors d'arthrose sera limitée à un traitement de courte durée (maximum 15 jours) des poussées inflammatoires aiguës.

Recommandation générale/utilisation chez les personnes âgées de plus de 60 ans

Comme avec tous les AINS, il est recommandé, particulièrement à l'occasion des traitements prolongés, de rechercher la dose minimale efficace et de vérifier l'opportunité de la poursuite du traitement dans le temps. Cette attitude thérapeutique rationnelle permet souvent de minimiser l'importance des effets indésirables. Ceci s'applique de façon expresse pour le traitement des patients âgés de plus de 60 ans et/ou en mauvais état général qui constituent une population à risque dans laquelle une pathologie prédisposant aux complications, digestives notamment, peut se présenter.

Chez les patients âgés la dose efficace la plus faible doit être utilisée. Le traitement doit être initié avec une dose de 10 mg par jour. Une posologie de 20 mg par jour n'est acceptable qu'en cas de réponse insuffisante à la dose de 10 mg et doit être limité à un traitement de courte durée à cause du risque plus élevé d'hémorragies et d'ulcères gastro-intestinaux.

Une administration chez des patients âgés de plus de 80 ans doit être évitée.

Insuffisance rénale

Des doses plus faibles de piroxicam doivent être envisagées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Ceux-ci doivent être surveillés attentivement (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Les recommandations posologiques et les indications chez l'enfant de moins de 16 ans n'ont pas été établies.

Les recommandations posologiques pour les enfants de plus de 16 ans sont les mêmes que celles pour les adultes.

Voie combinée

La posologie journalière totale de piroxicam administré sous forme de gélules, de comprimés et d'ampoules ne peut pas dépasser la posologie journalière totale mentionnée ci-dessus pour les différentes indications.

Mode d'administration

Voie orale

Les gélules de Piroxicam EG se prennent avec un peu de liquide. Les comprimés dispersibles de Piroxicam EG peuvent être administrés tels quels avec un peu de liquide ou peuvent être dispersés dans un minimum de 50 ml d'eau avant d'être avalés. Les comprimés dispersibles et les gélules se prennent avec un repas.

Voie intramusculaire:

Piroxicam EG 20 mg/ml solution injectable convient pour le traitement initial d'états inflammatoires aigus ou de poussées aiguës d'affections inflammatoires chroniques. Pour la suite du traitement, les formes d'administration orale (gélules, comprimés) seront utilisées. La posologie recommandée pour le Piroxicam EG solution injectable est la même que celle préconisée pour les gélules de piroxicam. L'injection intramusculaire du Piroxicam EG solution injectable se fera selon une technique aseptique dans un muscle important et de préférence dans le quadrant supéro-externe de la fesse. Une légère

aspiration avant l'injection est nécessaire afin de vérifier que le produit ne risque pas d'être injecté directement dans un vaisseau sanguin.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au piroxicam, antécédents de réaction cutanée (quelle qu'en soit la sévérité) au piroxicam, à d'autres AINS, à l'acide acétylsalicylique et autres médicaments ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Il existe en outre une possibilité d'hypersensibilité croisée avec l'acide acétylsalicylique et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ainsi, Piroxicam EG ne sera pas prescrit à des patients chez lesquels l'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens provoquent des symptômes d'asthme, de polypose nasale ou rhinite, d'œdème angioneurotique ou d'urticaire.

- le piroxicam est contre-indiqué pendant le premier et dernier trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.6 et 5.3).
 - les gélules et comprimés dispersibles de Piroxicam EG contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
 - Piroxicam EG solution injectable contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par ampoule. Cette mention est destinée à rassurer les parents et les enfants en cas de faible teneur en alcool du produit.
 - Patients présentant une insuffisance cardiaque sévère.
 - 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.
 - Utilisation concomitante avec d'autres AINS, y compris AINS sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique, à doses analgésiques.
 - Utilisation concomitante d'anticoagulants (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Antécédents de réaction médicamenteuse allergique grave de tout type, en particulier réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).
- Patients présentant une insuffisance rénale sévère.
 - Patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
 - Traitement d'une douleur périopératoire dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien par greffe (PACG).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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 tout patient traité 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. L'administration de doses supérieures à 20 mg par jour augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. 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 EG 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.

Avant d'instaurer un traitement par ces substances, une anamnèse détaillée dans ce domaine est recommandée. En cas de pathologie digestive antérieure ou actuelle, la prudence est requise à l'occasion de l'instauration et du monitoring du traitement par les AINS. Une recherche systématique de sang occulte dans les selles peut être utile.

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 envisagés.

Réactions cutanées

Les réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital, le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportés avec l'utilisation de Feldene (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés étroitement pour des réactions cutanées. Le risque de survenue de SSJ ou NET est le plus grand dans les premières semaines du traitement. Si des symptômes ou signes de SSJ ou NET (par ex. éruption cutanée progressive, accompagnée souvent de cloques ou lésions muqueuses) sont présents, le traitement par Feldene doit être arrêté. Les meilleurs résultats d'un traitement de SSJ et NET proviennent d'un diagnostic précoce et d'un arrêt immédiat de tout médicament suspect. Un arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic. Si le

patient a développé un SSJ ou une NET avec l'utilisation de Feldene, Feldene ne peut plus jamais être réintroduit chez ce patient.

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.

En cas d'apparition de réactions cutanées (rash, démangeaisons, éruptions, rougeurs, etc.) et/ou muqueuses (aphtes, conjonctivites, etc.) ou de tout autre signe d'hypersensibilité, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par piroxicam.

Effets rénaux

Les AINS peuvent provoquer dans de rares cas une néphrite interstitielle aiguë, une glomérulite, une nécrose papillaire et un syndrome néphrotique. L'action inhibitrice des AINS sur la synthèse des prostaglandines est responsable d'une diminution de la fonction rénale constatée dans certaines circonstances, principalement quand la circulation rénale est déjà détériorée, comme c'est le cas lors de décompensation cardiaque grave, de déshydratation, de syndrome néphrotique, de cirrhose hépatique ou d'affection rénale établie.

Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une décompensation rénale avérée, qui est généralement suivie d'un retour à la situation antérieure lors de l'arrêt du traitement par AINS.

Il faut être prudent lors de l'initiation du traitement avec le piroxicam chez les patients souffrant de déshydratation sévère. La prudence est également recommandée chez les patients atteints de maladie rénale (voir rubrique 4.3).

Le piroxicam et ses produits de biotransformation sont excrétés de manière importante par voie rénale. Des doses plus faibles de piroxicam doivent donc être envisagées chez les patients présentant une insuffisance rénale, et ils doivent être étroitement surveillés (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Effets hépatiques

Le piroxicam peut provoquer une hépatite et une jaunisse fatales. Même si de telles réactions sont rares, si les tests de la fonction hépatique restent anormaux ou s'aggravent, si des signes cliniques et symptômes d'affection hépatique se développent ou si des manifestations systémiques se produisent (éosinophilie, éruption cutanée, etc), le traitement par piroxicam doit être interrompu.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Comme tous les AINS, le piroxicam peut provoquer le début d'une nouvelle hypertension ou aggraver une hypertension existante. Ces deux conditions peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires. Les AINS, y compris le piroxicam, doivent être utilisés avec prudence chez des patients souffrant d'hypertension. La pression sanguine doit être contrôlée soigneusement à l'instauration et pendant toute la durée de la thérapie au piroxicam.

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, au vu des cas de rétention hydrosodée et d'oedème rapportés en association avec un traitement par AINS; ils interfèrent avec l'effet natriurétique des diurétiques, principalement ceux agissant sur l'anse.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant 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 établie, une maladie artérielle périphérique, et/ou des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ne devront être traités par le piroxicam 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).

Effets ophtalmiques

Comme il a été rapporté que les AINS peuvent provoquer des troubles oculaires, il est recommandé de faire effectuer une mise au point ophtalmologique chez les patients qui présentent des troubles visuels en cours de traitement par le piroxicam.

Utilisation avec des anticoagulants oraux

L'utilisation concomitante d'AINS, dont le piroxicam, avec des anticoagulants oraux augmente le risque d'hémorragie gastro-intestinale et non gastro-intestinale. Elle doit donc être évitée. Les anticoagulants oraux incluent les substances de type warfarine/coumarine ainsi que les nouveaux anticoagulants oraux (p. ex., apixaban, dabigatran, rivaroxaban). L'anticoagulation/L'INR doivent être surveillés chez les patients prenant un anticoagulant de type warfarine/coumarine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Général

Il est recommandé lors de l'administration du piroxicam à des patients présentant des troubles hépatiques ou rénaux dans leur anamnèse de contrôler périodiquement la fonction hépatique ou rénale. Un contrôle régulier de ces fonctions au cours du traitement est particulièrement indiqué chez les patients âgés qui présentent souvent une diminution progressive de ces fonctions avec l'âge (voir ci-dessus « Effets rénaux/hépatiques »).

Le piroxicam, comme d'autres AINS, diminue l'agrégation plaquettaire et allonge le temps de saignement. Cette action doit être prise en considération à l'occasion de la mesure des temps de saignement. Le piroxicam sera utilisé avec prudence en cas de troubles préexistants de la coagulation.

Comme avec d'autres agents anti-inflammatoires, l'administration de piroxicam en association avec de l'acide acétylsalicylique ou avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, n'est pas recommandée parce qu'il n'existe pas de données valables démontrant qu'une telle association entraîne une amélioration plus marquée que celle obtenue avec le piroxicam seul et parce que la possibilité d'effets indésirables est augmentée.

Par leurs actions antipyrétique et analgésique les AINS peuvent masquer en partie la symptomatologie de certaines maladies infectieuses, risquant ainsi de retarder leurs diagnostics et traitements adéquats.

Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C9

Il convient d'administrer avec précaution le piroxicam aux patients pour lesquels les antécédents/expériences avec d'autres substrats du CYP2C9 suggèrent ou attestent qu'ils sont des métaboliseurs lents du CYP2C9, car ils peuvent présenter des concentrations plasmatiques anormalement élevées à cause d'une clairance métabolique réduite (voir rubrique 5.2).

Avertissement: Les AINS doivent être utilisés seuls à doses optimales. Ils ne peuvent être qu'exceptionnellement associés entre eux, les avantages ne l'emportant pas sur les inconvénients. Ceci vaut également pour les salicylés.

Piroxicam EG gélules et comprimés dispersibles contiennent du 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.

Piroxicam EG gélules, comprimés dispersibles et solution injectable contiennent du sodium

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

Piroxicam EG solution injectable contient de l'éthanol

Ce médicament contient 100 mg d'alcool (éthanol 96%) par ampoule de 1 ml. La quantité en 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'entraîner d'effet notable.

Piroxicam EG solution injectable contient de l'alcool benzylique

Ce médicament contient 20 mg d'alcool benzylique par ampoule de 1 ml. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Piroxicam EG solution injectable contient du propylène glycol

Ce médicament contient 400 mg de propylène glycol par ampoule de 1 ml.

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

Acide acétylsalicylique et autres AINS

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.

Le piroxicam interfère avec l'effet antiplaquettaire de l'aspirine faiblement dosée et peut donc interférer avec le traitement prophylactique de l'aspirine en cas de maladie cardiovasculaire.

Corticostéroïdes

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

Anticoagulants

Les AINS, y compris le piroxicam, sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine. L'action antiagrégante plaquettaire des AINS, et donc du piroxicam, peut en cas d'association à des anticoagulants du type coumarine entraîner un risque accru d'hémorragie, notamment en cas de lésions des muqueuses digestives. Par conséquent, l'utilisation concomitante du piroxicam et d'anticoagulants tels que la warfarine doit être évitée (voir rubrique 4.3).

Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

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

Antihypertenseurs, y compris diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), antagonistes de l'angiotensine II (AAII) et bêta-bloquants

Les AINS peuvent réduire l'efficacité des diurétiques et autres antihypertenseurs, dont les inhibiteurs de l'ECA, les AAII et les bêta-bloquants. Les AINS peuvent induire de la rétention sodée et des oedèmes ce qui diminuera l'efficacité d'un traitement antihypertenseur; ils interfèrent avec l'effet natriurétique des diurétiques, principalement ceux agissant sur l'anse.

Chez les insuffisants rénaux (par ex. patients déshydratés ou patients âgés présentant une altération de la fonction rénale), la co-administration d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un AAII et/ou d'un diurétique avec un inhibiteur de la cyclo-oxygénase peut aggraver la détérioration de la fonction rénale et ainsi entraîner une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible.

La survenue de ces interactions doit être envisagée chez les patients prenant du piroxicam en association avec un inhibiteur de l'ECA ou un AAII et/ou un diurétique. Ces médicaments doivent par conséquent être co-administrés avec prudence, particulièrement chez les patients âgés. Les patients doivent être

correctement hydratés et la nécessité d'une surveillance de la fonction rénale doit être évaluée au début du traitement concomitant et de façon périodique tout au long du traitement.

Le piroxicam peut diminuer l'efficacité des diurétiques et probablement des antihypertenseurs. En cas d'administration concomitante avec des médicaments contenant du potassium ou des diurétiques d'épargne potassique, il existe un risque supplémentaire d'augmentation des taux sériques de potassium (hyperkaliémie).

Lithium et autres substances liées aux protéines

Le piroxicam est fortement lié aux protéines sériques et, en conséquence, on peut s'attendre à ce qu'il déplace de leurs liaisons d'autres substances liées à ces protéines. Le médecin doit, dès lors, surveiller étroitement les patients traités par des substances à forte liaison protéique pour lesquelles l'administration de piroxicam pourrait rendre nécessaire une adaptation posologique. Comme d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, le piroxicam peut augmenter le niveau d'équilibre (steady state) des concentrations sériques de lithium. Il est, dès lors, recommandé que ces concentrations soient bien déterminées lorsque le traitement au piroxicam est instauré, adapté ou arrêté.

Cimétidine

Les résultats de deux études différentes montrent que l'absorption du piroxicam est légèrement augmentée après administration de cimétidine, sans modification toutefois des paramètres d'élimination. Sous cimétidine, les surfaces sous la courbe (temps 0 à 120h) et les concentrations maximales de piroxicam, augmentent environ 13 à 15%. Les constantes d'élimination et la demi-vie sérique ne montrent pas de différences significatives. Le faible accroissement d'absorption, bien que significatif, ne semble pas présenter d'importance au point de vue clinique.

Cholestyramine

La cholestyramine s'est révélée augmenter la clairance orale et diminuer la demi-vie du piroxicam. Pour minimiser cette interaction, il est prudent d'administrer le piroxicam au moins 2 heures avant ou 6 heures après la cholestyramine.

Antiacides

L'administration concomitante d'antiacides n'influence pas les taux sanguins de piroxicam.

Digoxine et digitoxine

Les AINS peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque, réduire le débit de filtration glomérulaire (DFG) et augmenter les concentrations plasmatiques de glycoside.

L'administration concomitante de piroxicam et de digoxine ou de digitoxine ne modifie les taux sanguins d'aucune de ces substances.

Méthotrexate

Lorsque le méthotrexate est administré de manière concomitante avec un AINS, dont le piroxicam, l'AINS peut réduire l'élimination du méthotrexate, donnant lieu à une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate. Cela peut mener à une toxicité du méthotrexate (leucopénie, thrombocytopénie, anémie, néphrotoxicité et ulcérations des muqueuses). Des précautions doivent être prises, surtout chez les patients recevant de hautes doses de méthotrexate. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite si une administration concomitante de ces deux produits est nécessaire.

Médicaments potentiellement néphrotoxiques

La fonction rénale doit être surveillée si le piroxicam et des médicaments potentiellement néphrotoxiques (par ex. tacrolimus, cyclosporine, etc.) sont administrés de façon concomitante.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

De par le mécanisme d'action, l'utilisation d'AINS, y compris le piroxicam, peut retarder ou prévenir la rupture des follicules ovariens, qui peut être associée à une infécondité réversible chez certaines femmes. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui subissent des examens d'infécondité, l'arrêt d'AINS, y compris le piroxicam, doit être envisagé.

Grossesse

L'utilisation du piroxicam pendant la grossesse n'est pas recommandée. Son utilisation est contre-indiquée pendant le premier et dernier trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Piroxicam inhibe la synthèse et la libération de prostaglandines en agissant sur la prostaglandine-biosynthétase. Cet effet s'accompagne d'un accroissement de la fréquence de dystocies et de retards dans la mise bas chez l'animal gravide auquel on a administré le médicament jusque dans les derniers stades de la gestation. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut altérer la grossesse. Des études épidémiologiques montrent un risque accru d'avortement, de malformations cardiovasculaires et de gastroschisis, suite à une utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires est passé de moins de 1 % à environ 1,5 %. On suppose que le risque augmente en fonction de la posologie et de la durée du traitement.

À partir de la 20^e semaine d'aménorrhée, l'utilisation du piroxicam 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. En outre, des cas de rétrécissement du canal artériel ont été signalés après le traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Le piroxicam est donc contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse, et ne peut pas être administré pendant le 2^e trimestre de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Dans le cas où le piroxicam est administré au cours du 2^e trimestre de grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.

Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de le rétrécissement du canal artériel doit être envisagée après une exposition au piroxicam pendant plusieurs jours à partir de la 20^e semaine d'aménorrhée. Le traitement avec piroxicam doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de rétrécissement du canal artériel.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à:

- une toxicité cardiopulmonaire (rétrécissement/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire)
- des troubles de la fonction rénale (voir ci-dessus)

De plus, à la fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent être exposés à:

- un éventuel allongement du temps de coagulation; un effet antiagrégant pouvant survenir même à de très faibles doses.
- une inhibition des contractions utérines, conduisant à un retard ou à un ralentissement de l'accouchement.

Le piroxicam est donc également contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

La mise en garde suivante ne s'applique qu'à Piroxicam EG solution injectable: l'alcool benzylique peut traverser le placenta (voir rubrique 4.4).

Allaitement

La présence de piroxicam dans le lait maternel a été déterminée après des périodes de courte et de longue (52 jours) durée de traitement. Le piroxicam passe dans le lait maternel à des concentrations d'environ 1 à 3 % des concentrations plasmatiques maternelles. Le piroxicam ne s'est pas accumulé dans le lait

maternel en rapport avec la concentration plasmatique pendant la période de traitement. Il n'est pas recommandé d'administrer le piroxicam pendant l'allaitement maternel étant donné que la sécurité clinique n'a pas été établie en pareil cas.

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du piroxicam chez les nouveau-nés/nourrissons.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Piroxicam EG en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

Mettre le patient en garde contre la possibilité d'étourdissements, de vertiges, de somnolence ou de troubles éventuels de la vision, ceux-ci pouvant influencer l'aptitude à conduire des véhicules ou à exercer des activités requérant des réflexes rapides (telles que l'utilisation de machines).

4.8 Effets indésirables

Les événements suivants ont été rapportés chez des patients sous piroxicam.

Catégories de fréquence : Très fréquent $\geq 1/10$; Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$; Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$; Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$; Très rare $< 1/10\ 000$; Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les symptômes gastro-intestinaux font partie des effets indésirables les plus souvent observés. Un ulcère peptique, une perforation ou une hémorragie gastro-intestinale, parfois d'issue fatale, peuvent survenir, en particulier chez les patients âgés (voir rubrique 4.4). Nausées, vomissements, diarrhée, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, méléna, hématomèse, aggravation d'une colite et maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés après administration d'AINS.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Des cas d'acouphène (fréquent) et de surdité (fréquence indéterminée) ont été signalés. Des cas de diminution de l'acuité auditive ont été rapportés chez les patients traités par piroxicam (fréquence indéterminée).

Affections générales et anomalies au site d'administration

Des réactions d'hypersensibilité, telles que réactions anaphylactiques (rare), bronchospasme (fréquence indéterminée), urticaire (rare), angio-œdème (rare), vascularite (fréquence indéterminée) et maladie sérique (rare) ont été signalés. Des modifications métaboliques telles qu'hypoglycémie (peu fréquent), hyperglycémie (fréquent), prise (fréquent) ou perte (fréquence indéterminée) de poids ont été signalés. Des cas de malaise et de fatigue ont été également rapportés (fréquence indéterminée).

A l'endroit de l'injection intramusculaire des ampoules de Piroxicam EG, une douleur transitoire a quelques fois été signalée. En outre, des sensations locales de brûlure ainsi que des réactions tissulaires locales telles que formation d'abcès stériles et nécrose de la graisse sous-cutanée, peuvent se présenter occasionnellement (fréquence indéterminée).

Affections cardiaques et vasculaires

Une faible proportion de patients traités a présenté de l'œdème, principalement de l'œdème malléolaire (fréquent). Une augmentation de la pression artérielle (fréquence indéterminée), des palpitations (peu fréquent) et insuffisance cardiaque (fréquence indéterminée) ont été également rapportées. Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (fréquence indéterminée) (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir section 4.4).

Affections du système nerveux

Comme effets indésirables sur le S.N.C. des cas de vertiges (fréquent), étourdissements (fréquent), céphalées (fréquent), somnolence (fréquent), insomnie (fréquence indéterminée), dépression (fréquence indéterminée), nervosité (fréquence indéterminée), hallucinations (fréquence indéterminée), modifications de l'humeur (fréquence indéterminée), rêves anormaux (fréquence indéterminée), confusion mentale (fréquence indéterminée), tremblements (fréquence indéterminée), paresthésies (fréquence indéterminée) et méningite aseptique (fréquence indéterminée) ont été signalés.

Affections gastro-intestinales

Des cas de stomatite (peu fréquent), anorexie (fréquent), douleurs épigastriques (fréquent), gastrite (fréquence indéterminée), nausées (fréquent), vomissements (fréquent), constipation (fréquent), inconforts abdominaux (fréquent), flatulence (fréquent), diarrhée (fréquent), douleurs de ventre (fréquent), indigestion (fréquent), perforations (fréquence indéterminée), ulcération (fréquence indéterminée) et érosion de la muqueuse gastro-intestinale avec perte de sang occulte, hématomèse ou méléna (fréquence indéterminée). Quelques rares cas de pancréatite ont été signalés (fréquence indéterminée).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Outre des modifications de la formule sanguine, on a également constaté une diminution des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite, que n'accompagnait aucun saignement gastro-intestinal manifeste (indéterminée). Des cas d'anémie (fréquent), de thrombocytopénie (rare), de purpura non thrombocytopénique (Henoch-Schönlein) (fréquence indéterminée), de leucopénie (rare) et d'éosinophilie (rare), d'anémie aplasique (rare), d'anémie hémolytique (rare), pancytopenie (rare) et d'épistaxis (fréquence indéterminée) ont été rapportés.

Affections du système immunitaire

Les effets secondaires suivants ont été rapportés: maladie sérique (rare) et anaphylaxie (rare).

Affections hépatobiliaires

Des modifications de différents paramètres de la fonction hépatique ont été observées. Il est possible, comme d'ailleurs avec la plupart des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, que certains patients présentent, lors du traitement par piroxicam (voir rubrique 4.4) (fréquence indéterminée), une élévation du taux des transaminases sériques. D'ictère (fréquence indéterminée) et d'hépatite fatale (fréquence indéterminée) ont été rapportés. Si les tests des fonctions hépatiques restent perturbés ou s'aggravent et si les signes et symptômes d'une atteinte hépatique deviennent évidents, il est nécessaire d'arrêter le traitement.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Dyspnée et bronchospasme ont été signalés (fréquence indéterminée).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des réactions d'hypersensibilité cutanée, habituellement sous forme d'éruption et de démangeaisons (peu fréquent), et dermatite exfoliative (fréquence indéterminée) ont été signalées. Des réactions photo-allergiques ont été mises en rapport avec le traitement au piroxicam (rare). On a rapporté de réactions cutanées bulleuses (des réactions indésirables cutanées graves (SCAR) – voir rubrique 4.4) de type érythème polymorphe avec participation muqueuse (syndrome de Stevens-Johnson) (très rare), nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell) (très rare), urticaire (rare), angio-œdème (rare), purpura non-thrombocytopénique (rare), érythème polymorphe (fréquence indéterminée), réactions vésiculobulbaires (fréquence indéterminée), d'onycholyse (fréquence indéterminée) et d'alopécie (fréquence indéterminée). Erythème pigmenté fixe (voir rubrique 4.4) (fréquence indéterminée).

Affections du rein et des voies urinaires

Comme lors de l'emploi d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, on a observé chez certains patients une élévation réversible de l'azote uréique du sang (fréquent). Ces élévations ne sont pas progressives tout au long du traitement avec le piroxicam: en effet, après avoir atteint un plateau, le taux d'azote uréique redescend jusqu'à son niveau de départ ou presque. Une élévation de la créatinine sérique peut avoir lieu (peu fréquent).

Les AINS peuvent provoquer dans de rares cas une néphrite interstitielle aiguë (rare). L'action inhibitrice des AINS sur la synthèse des prostaglandines est responsable d'une diminution de la fonction rénale constatées dans certaines circonstances, principalement quand la circulation rénale est déjà détériorée comme c'est le cas lors de décompensation cardiaque, de déshydratation, de syndrome néphrotique, de cirrhose hépatique ou d'affection rénale établie. Les effets indésirables suivants ont également été signalés : syndrome néphrotique (rare) et défaillance rénale (rare). Une glomérulonéphrite a été observée (fréquence indéterminée).

Affections oculaires

Des cas de vision trouble (peu fréquent), de gonflement palpébral (fréquence indéterminée) et d'irritation oculaire (fréquence indéterminée) ont été rapportés. Une ophtalmologie systématique et l'examen à la lampe n'ont mise en évidence aucun signe d'altération oculaire.

Affections des organes de reproduction et du sein

Une fécondité féminine diminuée a été observée (fréquence indéterminée).

Autres

Des cas d'anticorps antinucléaires positifs ont été rarement rapportés chez les patients traités par piroxicam (fréquence indéterminée).

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:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage avec le piroxicam, on instaurera une thérapie de soutien et de nature symptomatique. Des études ont montré que l'administration de charbon de bois activé peut réduire la réabsorption et l'absorption intestinales du piroxicam en diminuant de la sorte la disponibilité de la substance active.

L'exécution d'une hémodialyse pour l'élimination du piroxicam n'est probablement pas utile étant donné la forte liaison protéinique du médicament, bien qu'aucune étude n'ait été réalisée à ce sujet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Anti-Inflammatoire non stéroïdien, code ATC: M01AC01

Le piroxicam appartient au groupe des substances anti-inflammatoires non stéroïdiennes, les carboxamides N-hétérocycliques du 1-dioxyde de 1,2-benzothiazine-1. Le piroxicam est un composé amphotère.

Mécanisme d'action

Le piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien possédant également des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Le mécanisme d'action n'en est pas complètement connu.

Toutefois, des études indépendantes, *in vitro* et *in vivo*, ont montré que le piroxicam intervient à plusieurs niveaux des réactions immunes et inflammatoires, notamment par:

- une inhibition de la synthèse prostanoïque, y compris les prostaglandines, par une inhibition réversible de l'enzyme cyclo-oxygénase;
- une inhibition de l'agrégation des neutrophiles;
- une inhibition de la migration des polynucléaires et des monocytes vers les sites d'inflammation;
- une inhibition de la libération des enzymes lysosomiales par les leucocytes activés;
- une inhibition de la production d'anions superoxydes par les neutrophiles;
- une diminution de la production du facteur rhumatoïde tant au niveau systémique que dans le liquide synovial chez des patients à polyarthrite rhumatoïde séropositive.

Il a été établi que Piroxicam EG n'agit pas par stimulation de l'axe hypophysosurrénalien. En outre, dans des études *in vitro*, aucune influence néfaste sur le métabolisme du cartilage n'a été mise en évidence.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Le Piroxicam EG est bien absorbé après administration orale. L'administration orale du piroxicam avec un repas ne modifie pas l'importance de son absorption mais elle retarde légèrement sa vitesse.

La demi-vie plasmatique chez l'homme est d'environ 35 - 70 heures. Des taux plasmatiques constants se maintiennent durant toute la journée lorsque le piroxicam est administré en une prise quotidienne unique. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %.

Un traitement continu à la dose de 20 mg par jour pendant des périodes d'environ une année produit des concentrations sériques semblables à celles observées lorsque le point d'équilibre initial (steady state) est atteint. Après administration orale de 10 mg et de 20 mg de piroxicam, les concentrations plasmatiques obtenues sont proportionnelles à la dose administrée et les pics sériques sont atteints entre 3 et 5 heures après l'administration. Une dose unique de 20 mg donne en général des pics de concentration plasmatique de 1,5 à 2 µg/ml, alors que des concentrations plasmatiques se stabilisant généralement entre 3 et 8 mcg/ml, sont obtenues après administrations répétées de 20 mg de piroxicam.

Lorsqu'une dose initiale de 40 mg par jour est administrée pendant les deux premiers jours du traitement, celui-ci étant poursuivi par une dose de 20 mg par jour, un pourcentage élevé d'états d'équilibre (steady state) sérique, soit environ 76 %, est atteint juste après le 2^{ème} jour de traitement. Les concentrations de steady state, les surfaces sous les courbes et les demi-vies sériques sont semblables à celles obtenues après l'administration répétée de piroxicam selon un schéma posologique de 20 mg par jour.

Les biodisponibilités comparées du piroxicam après administrations multiples par voies orale et intramusculaire ont fait l'objet d'une étude qui a mis en évidence d'une part que les taux sériques de piroxicam sont nettement plus élevés après administration intramusculaire pendant les premières 45 minutes après administration le 1^{er} jour, pendant 30 minutes le 2^e jour, pendant 15 minutes le 7^e jour et d'autre part que les deux formulations sont bio-équivalentes.

Biotransformation et élimination

Le piroxicam est fortement métabolisé et moins de 5 % de la dose journalière sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine et les fèces. Le métabolisme du piroxicam est principalement médié par le cytochrome P450 CYP2C9 dans le foie. Une voie métabolique importante est l'hydroxylation du noyau pyridyle de la chaîne latérale du piroxicam suivie de glycuconjugaison et d'élimination urinaire. La demi-vie plasmatique est d'environ 50 heures chez l'homme.

Il convient d'administrer avec précaution le piroxicam aux patients connus ou suspectés être des métaboliseurs lents du CYP2C9 sur la base des antécédents/expériences avec d'autres substrats du CYP2C9 parce qu'ils peuvent avoir des concentrations plasmatiques anormalement élevées à cause d'une clairance métabolique réduite. (Voir rubrique 4.4).

Pharmacogénétique:

L'activité du CYP2C9 est réduite chez les sujets porteurs de polymorphismes génétiques, tels que les polymorphismes CYP2C9*2 et CYP2C9*3. Les données limitées issues de deux rapports publiés ont montré que les taux systémiques de piroxicam des sujets hétérozygotes pour le polymorphisme CYP2C9*1/*2 (n = 9), hétérozygotes pour le polymorphisme CYP2C9*1/*3 (n = 9) et homozygotes pour le polymorphisme CYP2C9*3/*3 (n = 1) étaient respectivement 1,7, 1,7 et 5,3 fois plus élevés que ceux des sujets porteurs du génotype CYP2C9*1/*1 (n = 17, génotype de métaboliseur normal), après administration d'une dose unique par voie orale. La demi-vie d'élimination moyenne du piroxicam pour les sujets porteurs des génotypes CYP2C9*1/*3 (n = 9) et CYP2C9*3/*3 (n = 1) était 1,7 et 8,8 fois plus élevée que chez les sujets porteurs du génotype CYP2C9*1/*1 (n = 17). On estime que la fréquence du génotype homozygote *3/*3 est comprise entre 0 et 5,7 % parmi les différents groupes ethniques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques montrent des effets typiques d'un AINS COX non sélectif, tels qu'une nécrose papillaire rénale et des lésions gastro-intestinales.

Dans les études de toxicité sur la reproduction, le piroxicam augmente la fréquence de dystocies et de retards dans la mise bas chez l'animal gravide auquel on a continué à administrer le médicament pendant la gestation. Il a été montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoque une perte pré- et post-implantation accrue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Piroxicam EG 20 mg gélules

Contenu de la gélule

Lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, laurilsulphate de sodium

Gélule même

Dioxyde de titane (E171), gélatine

Piroxicam EG 20 mg comprimés dispersibles

Lactose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, laurilsulphate de sodium, crospovidone

Piroxicam EG 20 mg/ml solution injectable

Nicotinamide, alcool benzylique, hydroxyde de sodium, dihydrogénophosphate de sodium anhydre, éthanol 96%, acide chlorhydrique 36%, propylèneglycol, eau

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Piroxicam EG 20 mg gélules et Piroxicam EG solution injectable
3 ans.

Piroxicam EG 20 mg comprimés dispersibles
30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ambiante (15-25°C).

A conserver à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Piroxicam EG 20 mg gélules
Emballage de 30 gélules sous plaquette.

Piroxicam EG 20 mg comprimés dispersibles
Emballage de 30 comprimés dispersibles sous plaquette.

Piroxicam EG 20 mg/ml solution injectable
Emballage de 6 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Piroxicam EG 20 mg gélules: BE167054
Piroxicam EG 20 mg comprimés dispersibles: BE167115
Piroxicam EG 20 mg/ml solution injectable: BE228076

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

Date de première autorisation: 13/03/2006

Date de dernier renouvellement: 20/01/2006

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Résumé des caractéristiques du produit

Date d'approbation du texte : 09/2024