

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tilcotil 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le ténoxicam.

1 comprimé pelliculé de Tilcotil 20 mg comprimés pelliculés contient 20 mg de ténoxicam.

Excipient à effet notoire : lactose.

Chaque comprimé contient 90,00 mg de lactose monohydrate

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des affections inflammatoires douloureuses et des troubles dégénératifs du système musculosquelettique suivants :

- arthrite rhumatoïde ;
- traitement de courte durée des poussées inflammatoires d'arthrose ;
- spondylarthrite ankylosante ;
- rhumatismes abarticulaires tels que tendinite, bursite, périarthrite de l'épaule ou de la hanche;
- goutte aiguë;
- Traitement des douleurs postopératoires et de la dysménorrhée primaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par une durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir la rubrique 4.4).

Posologie

Dans toutes les indications (sauf la douleur postopératoire) : 20 mg (1 comprimé pelliculé) 1 fois par jour de préférence au même moment de la journée.

Les comprimés pelliculés sont à ingérer avec un verre d'eau ; les prendre au cours d'un repas.

Cette dose de 20 mg par jour, qui convient également comme dose d'entretien dans la plupart des cas, ne devrait pas être dépassée sous peine d'observer une augmentation de la fréquence et de l'intensité des effets secondaires, sans accroissement significatif de l'efficacité thérapeutique. Chez certains patients requérant un traitement de longue durée, la dose d'entretien de 10 mg (1/2 comprimé pelliculé) par jour peut parfois s'avérer suffisante. Chez la personne âgée, la dose de 10 mg est à conseiller, qu'il s'agisse d'un traitement chronique ou de courte durée.

En cas d'affection chronique, l'effet thérapeutique de Tilcotil se manifeste rapidement après le début du traitement et la réponse clinique augmente progressivement au fil du temps.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Poussées inflammatoires d'arthrose : la durée du traitement sera de maximum 15 jours.

Crises de goutte : la dose recommandée est de 20 mg (1 comprimé pelliculé) une fois par jour pendant 7 jours.

Douleur postopératoire : la posologie recommandée est de 40 mg une fois par jour pendant 5 jours au maximum.

Dysménorrhée primaire : la posologie est de 20 mg par jour en une seule prise, pendant 2 jours. Ce traitement peut ensuite être poursuivi pendant 1 à 3 jours selon les besoins.

Instructions posologiques spéciales :

En principe, ces recommandations posologiques sont également d'application chez les sujets souffrant de maladie des reins ou du foie (concentrations plasmatiques similaires à celles obtenues chez les sujets sains, sans ajustement posologique (voir la rubrique 4.4).

Population pédiatrique

En raison du manque d'expérience, aucune recommandation posologique particulière ne peut être faite pour les malades âgés de moins de 18 ans.

Population gériatrique

Les personnes âgées risquent davantage de subir des conséquences graves des effets indésirables. Si l'administration d'un AINS est jugée nécessaire, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte possible. Le patient devra être surveillé régulièrement de façon à pouvoir déceler l'apparition de saignements gastro-intestinaux au cours de son traitement par AINS.

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

Tilcotil est contre indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- patients chez qui les salicylates ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) provoquent des symptômes d'asthme, de rhinite, d'urticaire, un œdème de Quincke ou de l'anaphylaxie (hypotension, choc);
- patients présentant ou ayant présenté des perforations ou saignements gastro-intestinaux, liés à un traitement par AINS antérieur;
- patients présentant ou ayant présenté des hémorragies ou ulcères gastro-duodénaux fréquents (au moins 2 épisodes distincts d'ulcérations ou de saignements prouvés);
- patients présentant une hypersensibilité au ténoxicam, à l'un des excipients de Tilcotil ou à d'autres AINS;
- les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (ex. : galactosémie) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou une déficience totale au lactase ne doivent pas prendre ce médicament;
- insuffisance cardiaque sévère, insuffisance hépatique sévère et insuffisance rénale sévère comme avec d'autres AINS;
- 3ème trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation concomitante de Tilcotil avec des AINS incluant des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 sera évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir ci-dessous et rubrique 4.2).

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Saignements gastro-intestinaux, ulcérations et perforations

Des saignements gastro-intestinaux, des ulcérations ou des perforations, qui peuvent être fatals, ont été rapportés avec tous les AINS, y compris Tilcotil, à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes de mise en garde ou antécédents d'événements gastro-intestinaux sérieux. Jusqu'à présent, les études n'ont pas identifié de sous-ensemble de patients ne présentant pas de risque de développer un ulcère gastro-duodénal et des saignements.

La fréquence de réactions indésirables aux AINS, spécialement des saignements gastro-intestinaux et des perforations qui peuvent être fatals, est plus élevée chez les personnes âgées. Les patients débilisés semblent moins bien tolérer les ulcérations et les saignements que les autres. La plupart des événements gastro-intestinaux fatals associés aux AINS surviennent chez les personnes âgées et/ou chez les patients débilisés. Chez les patients avec un antécédent d'ulcère, particulièrement s'il s'est compliqué par des hémorragies et des perforations (voir rubrique 4.3), et chez les personnes âgées, le risque de saignements gastro-intestinaux, d'ulcérations ou de perforations est plus élevé lorsqu'on augmente les doses d'AINS. Ces patients commenceront le traitement avec la dose la plus faible disponible.

Un traitement en association avec des agents protecteurs (par ex. misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) sera envisagé pour ces patients, et également pour les patients nécessitant l'utilisation concomitante d'une faible dose d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et la rubrique 4.5).

Les AINS seront administrés avec précaution aux patients avec des antécédents de maladie intestinale inflammatoire (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), étant donné que leur état peut être exacerbé. Les patients avec des antécédents de toxicité gastro-intestinale, et particulièrement les personnes âgées, rapporteront tous symptômes gastro-intestinaux inhabituels (spécialement des saignements gastro-intestinaux), particulièrement au début du traitement. Si un ulcère gastro-duodénal ou des saignements gastro-intestinaux surviennent, Tilcotil sera immédiatement arrêté. La prudence sera conseillée chez les patients recevant des médications concomitantes qui pourraient augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir la rubrique 4.5).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées sérieuses, certaines d'entre elles fatales, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportées en association avec Tilcotil (voir la rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés des signes et symptômes et étroitement surveillés pour des réactions cutanées. Le risque le plus élevé de survenue de SJS ou NET est dans les premières semaines de traitement.

Si les symptômes ou des signes de SJS ou NET (par exemple une éruption cutanée évolutive, souvent avec des cloques ou des lésions des muqueuses) sont présents, le traitement avec Tilcotil doit être interrompu.

Les meilleurs résultats dans la gestion des SJS et NET se sont observés dans le cas d'un diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de tout médicament suspect. L'arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Si le patient a développé un SJS ou un NET avec l'utilisation de Tilcotil, Tilcotil ne sera plus jamais donné à ce patient.

Effets hématologiques

Le ténoxicam inhibe l'agrégation plaquettaire et peut affecter l'hémostase. Il n'a pas d'influence significative sur les facteurs de coagulation du sang, le temps de coagulation, le temps de prothrombine ou le temps de thromboplastine activée. Une surveillance attentive sera toutefois exercée lorsque Tilcotil est administré à des patients souffrant de troubles de la coagulation ou recevant un traitement qui interfère avec l'hémostase.

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, au vu des cas de rétention hydrosodée et d'œdème rapportés en association avec un traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 et 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 ténoxicam.

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

devront être traités par le ténoxycam 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 oculaires

Des effets indésirables au niveau des yeux ont été rapportés avec les AINS, y compris le Tilcotil. Une évaluation ophtalmologique est donc recommandée chez les patients développant des troubles de la vision.

Effets antipyrétiques

Comme les autres AINS, Tilcotil peut masquer les signes habituels d'infection.

Patients avec des maladies héréditaires connues

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.

Comme pour les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, diverses précautions doivent être prises lors de l'administration de Tilcotil.

De par leur action inhibitrice sur la synthèse rénale des prostaglandines, les AINS peuvent influencer défavorablement l'hémodynamique rénale ainsi que l'équilibre hydrosodé. Il est donc nécessaire de contrôler les fonctions cardiaque et rénale (urée, créatinine, apparition d'œdème, gain de poids, ...) lorsque Tilcotil est administré à des malades présentant un risque accru de développer une insuffisance rénale :

- maladie rénale préexistante;
- trouble rénal chez le diabétique;
- cirrhose hépatique;
- décompensation cardiaque congestive;
- hypovolémie;
- traitement concomitant par des produits potentiellement néphrotoxiques, des diurétiques, des corticoïdes.

Ces patients courent un risque particulier au cours des phases péri- et postopératoire lors de chirurgie lourde, risque dû à la possibilité de pertes de sang importantes. L'hypovolémie doit être corrigée **avant** l'administration de Tilcotil et, en outre, la dose maximale de 40 mg/jour ne peut être dépassée. Ces patients doivent être étroitement surveillés au cours de la période postopératoire et de la convalescence.

Le ténoxycam inhibe l'agrégation plaquettaire et peut affecter l'hémostase. Il n'a pas d'influence significative sur les facteurs de coagulation du sang, le temps de coagulation, le temps de prothrombine ou le temps de thromboplastine activée. Une surveillance attentive sera toutefois exercée lorsque Tilcotil est administré à des patients souffrant de troubles de la coagulation ou recevant un traitement qui interfère avec l'hémostase.

En raison du haut degré de liaison protéique de Tilcotil dans le plasma, des précautions particulières sont requises lorsque les taux plasmatiques d'albumine sont nettement diminués (par exemple en cas de syndrome néphrotique), ou lorsqu'on administre simultanément d'autres médicaments ayant eux aussi un haut degré de liaison protéique et avec lesquels Tilcotil pourrait entrer en compétition à ce niveau (anticoagulants oraux, sulfamides hypoglycémiant, salicylates,... voir également la rubrique 4.5).

Diverses précautions sont à prendre lors de l'association avec certains médicaments : voir la rubrique 4.5.

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

- Anticoagulants : aucune interaction n'a été constatée lors de l'administration concomitante, aux doses recommandées, de Tilcotil et d'héparine à bas poids moléculaire, de warfarine ou de phenprocoumone. Une surveillance attentive est toutefois recommandée chez les patients recevant à la fois Tilcotil et des anticoagulants.
- Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : le risque de saignement gastro-intestinal est augmenté (voir la rubrique 4.4), lorsqu'ils sont combinés avec des AINS.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

- Antidiabétiques oraux : aucune modification de l'effet clinique d'antidiabétiques oraux (glibornuride, glibenclamide, tolbutamide) par Tilcotil n'a été constatée. Néanmoins, comme c'est le cas avec les autres AINS, une surveillance étroite est recommandée chez les patients recevant de façon concomitante ces médicaments.
- Salicylates et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens : comme c'est le cas avec les autres AINS, les salicylates déplacent le ténoxicaam de ses sites de liaison protéique, entraînant une augmentation de la clairance et du volume de distribution ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques minimales moyennes à l'état d'équilibre du ténoxicaam. De plus, à cause du risque accru d'effets secondaires gastro intestinaux, il est recommandé d'éviter l'association de Tilcotil avec les salicylates ou les autres AINS.
- Digitaliques : aucune interaction signalée.
- Aténolol : aucune interaction cliniquement significative ne s'est produite lors de l'administration concomitante de ténoxicaam.
- Diurétiques et/ou antihypertenseurs : comme c'est généralement le cas avec les AINS, Tilcotil ne doit pas être administré en même temps que des diurétiques épargnant le potassium. Il existe entre ces deux classes de produits, une interaction connue pouvant entraîner une hyperkaliémie et une insuffisance rénale.
- D'autre part, il faut tenir compte du fait que les AINS peuvent occasionner de la rétention sodée et des œdèmes et donc diminuer l'effet d'une thérapie diurétique ou antihypertensive. Il n'a été constaté aucune interaction cliniquement significative entre le ténoxicaam et le furosémide mais le ténoxicaam atténue l'abaissement de la pression artérielle provoqué par l'hydrochlorothiazide. A l'instar des autres AINS, le ténoxicaam pourrait réduire l'effet antihypertenseur des alpha-bloquants, des bêtabloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Etant donné que l'association d'un AINS et d'un diurétique peut provoquer une insuffisance rénale, on contrôlera plus spécialement la fonction rénale dans ces circonstances.
- Médicaments potentiellement néphrotoxiques : la fonction rénale sera surveillée lors de l'administration concomitante de Tilcotil.
- Lithium : comme Tilcotil peut diminuer la clairance rénale du lithium, leur administration simultanée nécessite un contrôle étroit des concentrations sériques de lithium, celles-ci pouvant être plus élevées et atteindre un seuil toxique.
- Antiacides et antihistaminiques H2 (cimétidine) : aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante d'antiacides et de la cimétidine avec le Tilcotil administré aux doses recommandées.
- Sels d'or et pénicillamine : aucune interaction cliniquement importante n'est apparue chez le petit nombre de patients ayant participé aux études cliniques et qui recevaient simultanément Tilcotil et ces médicaments.
- Méthotrexate : l'administration simultanée de certains AINS et de méthotrexate a été associée à une réduction de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate, à une augmentation des concentrations plasmatiques du méthotrexate ainsi qu'à une toxicité sévère de cette même substance. Ainsi la prudence est de rigueur lorsque Tilcotil, comme les autres AINS, est administré en même temps que le méthotrexate.
- Alcool : il n'y a pas d'interaction pharmacodynamique significative entre Tilcotil et l'alcool.
- Colestyramine : augmentation de la clairance et du volume de distribution et réduction de la demi-vie de Tilcotil.
- Probenécide : la co-administration de probénécide et du ténoxicaam peut augmenter la concentration plasmatique du ténoxicaam. La signification clinique de cette observation n'a pas été établie.
- Ciclosporine : risque accru de néphrotoxicité.
- Suite à la prise de nourriture, la vitesse d'absorption (C_{max}) peut être plus lente que dans des conditions à jeun, avec une faible probabilité d'absorption réduite de ténoxicaam.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse et/ou le développement embryofœtal.

Les données d'études épidémiologiques suggèrent un risque augmenté de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire était augmenté de moins de 1% à environ 1,5%. On suppose que ce risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a révélé une augmentation de la perte pré- et post-implantatoire et de la létalité embryofœtale. En outre, des incidences accrues de diverses malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au cours de la période de l'organogénèse.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

A partir de la 20^e semaine de grossesse, l'utilisation de ténoxicam peut entraîner un oligohydramnios dû à un dysfonctionnement rénal chez le fœtus. Cela peut survenir peu de temps après le début du traitement et se résout généralement à l'arrêt du traitement. En outre, des cas de rétrécissement du canal artériel ont été signalés au deuxième trimestre suite au traitement, la plupart disparaissant à l'arrêt du traitement. Par conséquent, pendant le premier et deuxième trimestre de la grossesse, le ténoxicam ne doit pas être utilisé, sauf en cas de nécessité absolue. Si le ténoxicam est utilisé chez une femme qui essaie de concevoir ou pendant le premier et deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une surveillance prénatale doit être envisagée pour repérer les cas d'oligohydramnios et de rétrécissement du canal artériel après une exposition au ténoxicam pendant plusieurs jours à partir de la 20^e semaine d'âge gestationnel. Il convient d'arrêter la prise de ténoxicam en cas de survenue d'un oligohydramnios ou d'un rétrécissement du canal artériel.

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

- une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture/rétrécissement prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire)
- un dysfonctionnement de la fonction rénale, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligoamnios (voir ci-dessus)

la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à :

- une prolongation éventuelle du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant apparaître même à très faibles doses
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou une prolongation du travail

Par conséquent, le ténoxicam est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse. (voir sections 4.3 et 5.3)

Tilcotil n'est recommandé ni pour l'analgésie obstétrique ni pour la chirurgie obstétricale.

Allaitement

Les données recueillies lors de l'administration d'une dose unique montrent qu'une très petite quantité (valeur inférieure à 0,3% de la dose) de ténoxicam passe dans le lait maternel. A l'heure actuelle, il n'existe pas de rapports faisant état d'effets indésirables chez les enfants nourris au sein par des mères prenant Tilcotil. Toutefois, cette éventualité ne pouvant être exclue, il importe que les nourrissons soient sevrés ou que l'administration du produit soit arrêtée.

Fertilité

Comme tout inhibiteur de la synthèse de la cyclooxygénase/prostaglandine, le ténoxicam peut réduire la fertilité et n'est pas recommandé chez les femmes qui tentent de concevoir. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou dont on recherche les causes de l'infertilité, l'arrêt du ténoxicam devra être envisagé.

Des cas isolés d'infertilité chez la femme ont été rapportés avec des inhibiteurs de la cyclooxygénase et de la synthèse de la prostaglandine, y compris le ténoxicam.

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

La conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines seront évitées par les patients présentant des effets indésirables pouvant affecter ces activités (par ex. étourdissements, vertiges, troubles de la vision).

4.8 Effets indésirables

Au cours des essais cliniques menés sur de nombreux patients, Tilcotil s'est avéré bien toléré à la posologie recommandée. Généralement, les effets indésirables rapportés furent bénins et transitoires. Ils n'ont nécessité l'interruption du traitement que chez un petit nombre de patients.

La fréquence des effets secondaires possibles énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

- *Très fréquent* ($\geq 1/10$)
- *Fréquent* ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

- *Peu fréquente* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- *Rare* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- *Très rare* ($< 1/10\ 000$)
- *Fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée : anémie, agranulocytose, leucopénie, thrombopénie.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité telles que dyspnée, asthme, anaphylaxie, œdème de Quincke.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquente : diminution de l'appétit.

Affections psychiatriques

Peu fréquente : troubles du sommeil.

Fréquence indéterminée : état confusionnel, hallucinations.

Affections du système nerveux

Fréquent : étourdissement, céphalée.

Fréquence indéterminée : paresthésie, somnolence.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : troubles visuels (tels que troubles de la vue et vision trouble).

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquente : vertiges.

Affections cardiaques

Peu fréquente : palpitations.

Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : hypertension, vascularite.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleur épigastrique et abdominale et malaise, dyspepsie, nausée.

Peu fréquente : saignements gastro-intestinaux (y compris hématurie et melaena), ulcères gastro-intestinaux, constipation, diarrhée, vomissements, ulcération buccale, gastrite, sécheresse de la bouche.

Très rare : pancréatite.

Fréquence indéterminée : perforation gastro-intestinale, aggravation d'une colite et d'une maladie de Crohn (voir la rubrique 4.4), flatulence.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquente : augmentation de l'activité enzymatique hépatique.

Fréquence indéterminée : hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquente : démangeaisons, érythème, exanthème, rash, urticaire.

Très rare : le syndrome Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée : réaction de photosensibilité, éruptions cutanées d'origine médicamenteuse.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquente : élévation de l'azote uréique sanguin ou de la créatinine.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : infertilité chez la femme

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquente : fatigue, œdème.

Post-marketing

- Le profil de sécurité observé depuis la commercialisation du produit concorde avec les données relevées au cours des essais cliniques.
- Des cas isolés d'infertilité chez la femme ont été rapportés avec des inhibiteurs de la cyclooxygénase et de la synthèse de la prostaglandine, y compris le ténoxicaam.
- Affections cardiaques et vasculaires : œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS. Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 et 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) (voir la rubrique 4.4).
- Bien que le ténoxicaam n'ait pas montré d'augmentation d'événements thrombotiques tels qu'infarctus du myocarde, les données sont insuffisantes pour exclure un tel risque avec le ténoxicaam.

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@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

Symptômes et signes

Aucune observation de surdosage aigu avec Tilcotil n'a été faite. On peut toutefois s'attendre à une majoration des signes mentionnés sous la rubrique 4.8. En général, les patients atteints d'un surdosage par les AINS sont asymptomatiques. Un surdosage par les AINS provoque des troubles mineurs du système nerveux central ou gastro-intestinal.

Des saignements gastro-intestinaux peuvent survenir. Des convulsions, une insuffisance rénale aiguë, un coma et un arrêt cardiorespiratoire peuvent apparaître suite à l'ingestion de quantités importantes d'AINS, mais sont rares. Insuffisance hépatique, hypoprothrombinémie et acidose métabolique sont également signalées.

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées lors de l'ingestion thérapeutique d'AINS et peuvent survenir suite à un surdosage.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Traitement

Lors d'un surdosage par des AINS, les patients seront pris en charge par des mesures de soutien et symptomatiques appropriées. L'arrêt du médicament, des antiacides et des inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être indiqués. Il n'y a pas d'antidote spécifique. La dialyse n'élimine pas significativement les AINS du sang.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Tilcotil appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il possède des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques.

Code ATC : M01AC02

Il inhibe l'agrégation plaquettaire et est un puissant inhibiteur de la biosynthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclooxygénase-1 (COX-1) et -2 (COX-2) tant in vitro (vésicules séminales de mouton) qu'in vivo (protection vis à vis de la toxicité induite par l'acide arachidonique chez la souris).

Les études in vitro sur les isoenzymes cyclo-oxygénase humaines recombinantes préparées à partir de cellules COS-7 ont montré que le ténoxycam inhibe les COX-1 et COX-2 isoenzymes à peu près dans la même mesure, c'est-à-dire dans un ratio COX-2/COX-1 égal à 1,34.

Les études in vitro de la peroxydase leucocytaire suggèrent que Tilcotil peut agir également comme agent d'élimination d'oxygène activé au site de l'inflammation.

Tilcotil est un puissant inhibiteur in vitro des métalloprotéinases humaines (stromelysine et collagénase) qui induisent la détérioration du cartilage.

Ces propriétés pharmacologiques expliquent probablement, au moins en partie, l'utilité de Tilcotil dans le traitement des affections douloureuses inflammatoires et dégénératives du système musculosquelettique.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité clinique du ténoxycam est démontrée dans les études cliniques pour :

Polyarthrite rhumatoïde.

Il a été démontré dans des études à double insu contrôlées par comparateur contre le piroxicam ou le diclofénac qu'une dose de 20 mg une fois par jour était efficace pendant jusqu'à 12 semaines.

Arthrose : L'efficacité (effets anti-inflammatoires et analgésiques) du ténoxycam a été démontré dans des études contrôlées contre placebo et non contrôlées par placebo/comparateur.

Spondylarthrite Des études multicentriques non contrôlées par placebo/comparateur ont montré que le ténoxycam est efficace pour soulager la douleur comparable au diclofénac.

Troubles extra-articulaires : le ténoxycam (20 mg une fois par jour) était au moins aussi efficace que le piroxicam (20 mg par jour) et le diclofénac (75 mg par jour). Le ténoxycam a été mieux toléré que le diclofénac.

Douleur postopératoire : il a été démontré dans des essais contrôlés par placebo qu'un traitement avec le ténoxycam est efficace.

Dysménorrhée primaire : dans les études cliniques contrôlées, le ténoxycam a montré que la substance est efficace pour soulager la douleur. Cet effet augmente avec le temps. Le ténoxycam était au moins aussi efficace que l'ibuprofène, un médicament de référence pour le traitement de la dysménorrhée primaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration extravasculaire, Tilcotil est absorbé sous forme inchangée. Administré par voie orale, Tilcotil est absorbé complètement et sa biodisponibilité est de 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en l'espace de 1 à 2 heures après administration orale chez les sujets à jeun. Administré par voie orale aux repas, son absorption est également complète, mais un peu plus lente.

Distribution

Pendant les trois premières heures suivant l'administration intraveineuse de ténoxicam, les concentrations plasmatiques du médicament diminuent rapidement.

Après quatre heures, aucune différence dans les concentrations plasmatiques entre les doses intraveineuse et orale n'est observée. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 10 à 12 litres.

Dans le sang, le médicament est lié à plus de 99 % à l'albumine sérique. La pénétration de Tilcotil dans le liquide synovial est bonne, mais les concentrations maximales sont obtenues après un délai plus long que dans le plasma.

Au dosage recommandé de 20 mg une fois par jour, l'état de stabilité pour les concentrations plasmatiques est obtenu en 10 à 15 jours, sans accumulation inattendue. A l'état d'équilibre, la concentration moyenne est de l'ordre de 11 mg/ml lorsque le ténoxicam est administré par voie orale à raison de 20 mg une fois par jour et reste inchangée même lors de traitements s'étendant jusqu'à 4 ans.

Comme prévisible à partir de la cinétique d'une dose unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont 6 fois plus élevées que celles atteintes après une seule dose.

Après administration quotidienne de 20 mg de Tilcotil, d'abord pendant 7 jours par voie orale (comprimés pelliculés), et ensuite pendant 14 jours supplémentaires, les états d'équilibre sont obtenus en 10 à 15 jours sans accumulations inattendues.

Les données recueillies lors de l'administration d'une dose unique montrent qu'une très petite quantité (valeur inférieure à 0,3% de la dose) de ténoxicam passe dans le lait maternel (voir section 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement).

Biotransformation et élimination

La demi-vie moyenne d'élimination de Tilcotil après administration extravasculaire est de 72 heures ((42 à 98 heures).

La clairance plasmatique totale est de 2 ml/min. Le ténoxicam est éliminé par biotransformation pratiquement complète en métabolites pharmacologiquement inactifs. Après prise orale, la dose est excrétée jusqu'aux deux tiers dans l'urine (essentiellement sous forme du métabolite inactif 5'-hydroxy-ténoxicam), le reste l'étant dans la bile (en proportion non négligeable sous forme glucuroconjuguée). Moins de 1% de la dose administrée est récupéré dans l'urine sous forme du médicament original.

La pharmacocinétique du ténoxicam est linéaire pour des doses allant de 10 à 100 mg.

Populations particulières

Des études chez les personnes âgées et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une cirrhose du foie suggèrent qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez des volontaires sains.

Les patients atteints de maladies rhumatismales présentent le même profil cinétique que des volontaires en bonne santé. En raison de la liaison du ténoxicam aux protéines plasmatiques, la prudence est requise lorsque les taux d'albumine plasmatique sont nettement réduits (voir la section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, du potentiel carcinogène, de la toxicité pour la reproduction et pour le développement.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Tilcotil 20 mg comprimés pelliculés :

- noyau : lactose, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium ;
- enrobage : hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Tilcotil 20 mg comprimés pelliculés : conserver à température ambiante (15 - 25 °C) et à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tilcotil 20 mg comprimés pelliculés : comprimés ovales, cylindriques, biconvexes, de couleur jaune gris, avec l'inscription '20' sur une face et une ligne de sécabilité sur l'autre face.

Boîtes de 30 et 60 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées Alu/PVC/PE/PVDC.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Viatis Healthcare
Terhulpsessesteeweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

BE138555

LU:

1998124776

- 0140239 : 1*30 cpr.ss blist.
- 0181781 : 60*1 cpr.ss blist.

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

Date de première autorisation : 04 août 1987

Date de dernier renouvellement : 28 août 2006

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2025

Date d'approbation : 11/2025