

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tilcotil 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is tenoxicam.

1 filmomhulde tablet Tilcotil 20 mg filmomhulde tabletten bevat 20 mg tenoxicam.

Hulpstof met bekend effect: lactose. Elke tablet bevat 90,00 mg lactose monohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van de volgende pijnlijke inflammatoire aandoeningen en degeneratieve stoornissen van het bewegingsstelsel:

- reumatoïde artritis;
 - behandeling van korte duur van inflammatoire opstoten van artrose;
 - spondylartritis ankylosans;
 - abarticulair reuma zoals tendinitis, bursitis, periartritis van de schouder of de heup;
- acute jicht.
- Behandeling van postoperatieve pijn en primaire dysmenorroe.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het voorkomen van ongewenste effecten kan worden verminderd door een zo kort mogelijke behandelingsduur voor de verlichting van de symptomen (zie rubriek 4.4.).

Dosering

Voor alle indicaties (behalve postoperatieve pijn): 20 mg (1 filmomhulde tablet) eenmaal per dag bij voorkeur telkens op hetzelfde tijdstip van de dag.

De filmomhulde tabletten worden oraal ingenomen met een glas water tijdens een maaltijd.

Deze dosis van 20 mg per dag, die eveneens als onderhoudsdosis voor de meeste patiënten geschikt is, dient niet te worden overschreden, daar meestal alleen de frequentie en de intensiteit van de bijwerkingen worden verhoogd zonder dat daar een significante toename van de werkzaamheid tegenover staat. Bij bepaalde patiënten, die langdurig behandeld moeten worden, kan een dagelijkse onderhoudsdosering van 10 mg (1/2 filmomhulde tablet) soms voldoende zijn. Bij bejaarden wordt een dosis van 10 mg aanbevolen, zowel voor een chronische behandeling als voor een behandeling van korte duur.

Bij een chronische aandoening komt het therapeutisch effect van Tilcotil kort na het instellen van de behandeling tot uiting en de klinische respons verbetert progressief met de tijd.

Inflammatoire opstoten van artrose: de behandelingsduur mag maximaal 15 dagen bedragen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Jichtaanvallen: de aanbevolen dosering bedraagt 20 mg (1 filmomhulde tablet) eenmaal daags gedurende 7 dagen.

Postoperatieve pijn: de aanbevolen dosering bedraagt 40 mg eenmaal per dag gedurende maximum 5 dagen.

Primaire dysmenorroe: de dosering bedraagt 20 mg per dag in één inname gedurende 2 dagen. Deze behandeling kan vervolgens worden voortgezet gedurende 1 tot 3 dagen, naargelang de behoefte.

Bijzondere doseringsrichtlijnen:

In principe zijn deze doseringsadviezen ook van toepassing op patiënten met een nier- of leveraandoening (gelijkaardige plasmaspiegels als degene bekomen bij gezonde personen, zonder aanpassing van de dosis) (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Wegens gebrek aan klinische ervaring kan er geen bijzondere dosering worden aanbevolen voor patiënten onder de 18 jaar.

Ouderen

Ouderen hebben een verhoogd risico op de ernstige gevolgen van bijwerkingen. Als een NSAID nodig wordt geacht, dient de laagste werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke periode te worden gebruikt. De patiënt dient tijdens NSAID-therapie regelmatig op maagdarmbloedingen te worden gecontroleerd.

Wijze van toediening

Orale weg

4.3 Contra-indicaties

Tilcotil is tegenaangewezen in volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- patiënten bij wie salicylaten of niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) symptomen van astma, rhinitis, urticaria, oedeem van Quincke of anafylaxie (hypotensie, shock) veroorzaken;
- patiënten die lijden of geleden hebben aan gastro-intestinale perforaties of bloedingen, die verband houden met een vorige behandeling met NSAID's;
- patiënten die lijden of geleden hebben aan frequent voorkomende hemorragieën of gastro-duodenale zweren (ten minste 2 afzonderlijke perioden van bewezen zweren of bloedingen);
- patiënten die overgevoelig zijn aan tenoxicam, aan één van de hulpstoffen van Tilcotil of aan andere NSAID's;
- patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, een algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, diene dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- ernstige hartinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie en ernstige nierinsufficiëntie, net zoals met andere NSAID's;
- 3^{de} trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gelijktijdig gebruik van Tilcotil samen met NSAID's, de selectieve inhibitoren van cyclooxygenase-2 inbegrepen, moet worden vermeden.

Het voorkomen van bijwerkingen kan worden verminderd door het gebruik van de laagste efficiënte dosis gedurende de kortst mogelijke periode nodig om de symptomen te verlichten (zie verder rubriek 4.2).

Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties en perforaties

Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties en perforaties, die fataal kunnen zijn, werden gerapporteerd met alle NSAID's, ook met Tilcotil, op elk ogenblik van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of antecedenten van ernstige gastro-intestinale verschijnselen. Tot op heden is geen enkele studie erin geslaagd om een subgroep van patiënten te identificeren die geen risico zou lopen voor een gastro-duodenaal ulcus en bloedingen.

De frequentie van de bijwerkingen met NSAID's, meer in het bijzonder de gastro-intestinale bloedingen en de perforaties die fataal kunnen zijn, ligt hoger bij bejaarde personen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Zwakke patiënten blijken de ulceraties en de bloedingen minder goed te verdragen dan andere patiënten. Het merendeel van de fatale gastro-intestinale effecten geassocieerd met NSAID's komen voor bij bejaarde patiënten en/of bij zwakke patiënten.

Bij patiënten met een ulcus-antecedent, vooral ingeval van complicaties met hemorragieën en perforaties (zie rubriek 4.3), evenals bij bejaarde patiënten is het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties hoger wanneer men de dosis van NSAID's verhoogt. Deze patiënten beginnen de behandeling aan de laagst mogelijke dosis.

Voor deze patiënten en voor de patiënten die tegelijkertijd een lage dosis acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinaal risico zouden kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5), zal men een behandeling instellen in combinatie met beschermende geneesmiddelen (zoals misoprostol of protonpomp-inhibitoren).

NSAID's zullen met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met antecedenten van inflammatoire intestinale aandoeningen (hemorragische rectocolitis, ziekte van Crohn), aangezien hun toestand kan verergeren.

Patiënten met antecedenten van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder de bejaarde personen, moeten alle ongewone gastro-intestinale symptomen (in het bijzonder de gastro-intestinale bloedingen) melden, vooral in het begin van de behandeling. Indien zich een gastro-duodenaal ulcus of gastro-intestinale bloedingen zouden voordoen moet Tilcotil onmiddellijk worden gestopt.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die nog andere geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve inhibitoren van de wederopname van serotonine of antiplaatjes aggregerende stoffen zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Huidreacties

Levensbedreigende huidreacties zoals exfoliatieve dermatitis, het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), werden gerapporteerd in samenhang met het gebruik van Tilcotil (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekens en symptomen en moeten van nabij worden opgevolgd i.v.m. huidreacties. Het hoogste risico voor optreden van SJS en TEN doet zich voor gedurende de eerste weken van de behandeling.

Wanneer symptomen of tekenen van SJS of TEN (bv. progressieve huiduitslag, dikwijls met blaren en mucosaletsels) optreden, moet de behandeling met Tilcotil worden stopgezet.

De beste resultaten voor het behandelen van SJS en TEN worden behaald in geval van een vroege diagnose en onmiddellijk stopzetten van het verdachte geneesmiddel. Vroege stopzetting gaat samen met een betere prognose.

Als de patiënt SJS of TEN ontwikkeld heeft in samenhang met het gebruik van Tilcotil, mag Tilcotil nooit meer opnieuw aan deze patiënt gegeven worden.

Hematologische effecten

Tenoxicam inhibeert de plaatjesaggregatie en kan de hemostase beïnvloeden. Er is geen significante invloed op de coagulatiefactoren van het bloed, op de coagulatietijd, op de prothrombinetijd of de geactiveerde thromboplastinetijd. Speciale aandacht is nodig wanneer Tilcotil wordt toegediend aan patiënten met coagulatiestoornissen of die een behandeling krijgen die interfereert met de hemostase.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Een adequate opvolging en aanbevelingen zijn nodig bij patiënten met antecedenten van hypertensie en/of lichte tot matige hartinsufficiëntie omdat gevallen van natriumretentie en oedeemvorming werden gerapporteerd in relatie tot een behandeling met NSAID's.

Klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van selectieve remmers van cyclo-oxygenase-2 en bepaalde NSAID's (vooral wanneer ze worden gebruikt bij hoge doses en gedurende een lange tijd) kan gepaard gaan met een lichte verhoging van het risico op arteriële trombotische bijwerkingen (bv. myocardinfarct of cerebrovasculair accident). Deze gegevens zijn op dit ogenblik niet voldoende om een verhoging van dit risico voor tenoxicam uit te sluiten.

Patiënten met niet gecontroleerde hypertensie, een congestieve hartinsufficiëntie, een gestabiliseerde ischemische cardiomyopathie, een perifere arteriële aandoening en/of antecedenten van cerebrovasculair accident mogen niet worden behandeld met tenoxicam tenzij na een grondig vooronderzoek. Bij patiënten die risicofactoren vertonen voor cardiovasculaire pathologieën (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes of roken) moeten met dezelfde aandacht worden onderzocht vooraleer een behandeling op lange termijn wordt opgestart.

Oculaire effecten

Bijwerkingen aan de ogen werden gerapporteerd met NSAID's, ook met Tilcotil. Het verdient dus aanbeveling om een oftalmologisch onderzoek uit te voeren bij patiënten die gezichtsstoornissen vertonen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Koortswerende effecten

Zoals andere NSAID's kan Tilcotil de gewone symptomen van een infectie maskeren.

Patiënten met gekende erfelijke ziekten

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Zoals bij andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen moeten bij de toediening van Tilcotil verschillende voorzorgsmaatregelen worden genomen.

Door hun inhibitorisch effect op de renale synthese van prostaglandines kunnen NSAID's de renale hemodynamica negatief beïnvloeden evenals de verdeling van de natriumionen. Het is dus nodig om de hart- en nierfuncties te controleren (ureum, creatinine, optreden van oedeem, gewichtstoename,...) wanneer Tilcotil wordt toegediend aan patiënten die een verhoogd risico lopen om een nierinsufficiëntie te ontwikkelen:

- bij een vooraf bestaande nierziekte;
- bij een nierstoornis bij een diabetespatiënt;
- bij levercirrose;
- bij congestieve hartdecompensatie;
- bij hypovolemie;
- in geval van een gelijktijdige behandeling met producten die potentieel nefrotisch zijn, diuretica, corticosteroiden.

Deze patiënten lopen een bijzonder risico tijdens de peri- en postoperatieve fasen van een zware chirurgische ingreep ingeval van zwaar bloedverlies. De hypovolemie moet worden gecorrigeerd **voor** de toediening van Tilcotil en bovendien mag de maximale dosis van 40 mg/dag niet worden overschreden. Deze patiënten moeten van dichtbij worden gevolgd tijdens de postoperatieve periode en tijdens de convalescentie.

Tenoxicam inhibeert de plaatjesaggregatie en kan de hemostase beïnvloeden. Het heeft geen significante invloed op de coagulatiefactoren van het bloed, de bloedingstijd, de prothrombintijd of de geactiveerde thromboplastinetijd. Wanneer Tilcotil wordt toegediend aan patiënten die coagulatieproblemen hebben of die een behandeling krijgen die interfereert met de hemostase zullen die patiënten met meer aandacht worden opgevolgd.

Omdat Tilcotil sterk bindt aan plasmaproteïnen is voorzichtigheid geboden wanneer het plasmagehalte van albumine sterk is gedaald (bv. in geval van nefrotisch syndroom), of wanneer men tegelijkertijd andere geneesmiddelen toedient die ook sterk binden aan proteïnen en waarmee Tilcotil op dat vlak in competitie zou kunnen gaan (orale anticoagulantia, hypoglycemiserende sulfamiden, salicylaten (zie ook rubriek 4.5).

De nodige voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen wanneer Tilcotil met bepaalde andere geneesmiddelen wordt gecombineerd: zie rubriek 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Anticoagulantia: er werden geen wisselwerkingen vastgesteld bij gelijktijdige toediening, in de aanbevolen doses, van Tilcotil en heparine met laag moleculair gewicht, warfarine of fenprocoumon. Een nauwgezette controle wordt echter aanbevolen bij patiënten die tegelijkertijd Tilcotil en anticoagulantia krijgen.
- Anti-plaatjesaggregerende stoffen en selectieve inhibitoren van de wederopname van serotonine: het risico op gastro-intestinale bloedingen wordt verhoogd (zie rubriek 4.4), wanneer ze worden gecombineerd met NSAID'S.
- Orale antidiabetica: er werd geen enkele wijziging vastgesteld van de klinische werking van orale antidiabetica (glibornuride, glibenclamide, tolbutamide) door Tilcotil. Net zoals met andere NSAID's wordt een nauwgezette controle van de patiënten die gelijktijdig deze geneesmiddelen krijgen echter aanbevolen.
- Salicylaten en andere niet-steroïdale anti-inflammatoire stoffen: evenals dit het geval is met andere NSAID'S-middelen, wordt tenoxicam door de salicylaten van zijn bindingsplaatsen op plasma-eiwitten verdrongen, waardoor klaring en distributievolume van tenoxicam toenemen en de gemiddelde minimale plasmaconcentraties in de evenwichtstoestand afnemen. Er is bovendien een verhoogde kans op gastro-intestinale nevenverschijnselen, zodat het beter is de gelijktijdige inname van Tilcotil met salicylaten en andere NSAID-middelen te vermijden.
- Digitalis: Er werden geen wisselwerkingen gerapporteerd.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

- Atenolol: er trad geen klinisch significante wisselwerking op bij gelijktijdige toediening van tenoxicam.
- Diuretica en/of antihypertensiva: zoals met NSAID's gewoonlijk het geval is, mag Tilcotil niet worden toegediend samen met kalium sparende diuretica. Tussen beide therapeutische klassen bestaat een gekende interactie, die hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie kan teweegbrengen.
- Anderzijds moet men rekening houden met het feit dat NSAID's in sommige gevallen natriumretentie en oedeem kunnen veroorzaken en aldus het effect van een diuretische of antihypertensieve behandeling zouden kunnen verminderen. Er werd geen klinisch significante interactie vastgesteld tussen tenoxicam en furosemide, maar tenoxicam vermindert de bloeddrukdaling veroorzaakt door hydrochlorothiazide. Net zoals andere NSAID's zou tenoxicam het antihypertensief effect van de alfablokkers, bètablokkers en de angiotensin convertend enzym (ACE)-inhibitoren kunnen verminderen. Aangezien de combinatie van een NSAID met een diureticum nierinsufficiëntie kan veroorzaken, dient de nierfunctie in deze omstandigheden bijzonder aandachtig te worden gecontroleerd.
- Geneesmiddelen die potentieel een nefrotoxische werking bezitten: hier ook zal de nierfunctie gecontroleerd worden bij gelijktijdige toediening van deze stoffen samen met Tilcotil.
- Lithium: aangezien Tilcotil de renale klaring van lithium kan verlagen, moeten bij gelijktijdige toediening de lithiumconcentraties in het serum met de grootste zorgvuldigheid worden gecontroleerd, omdat ze tot een toxisch peil kunnen stijgen.
- Antacida en H2-antihistaminica (cimetidine) : er is geen interactie waargenomen bij de gelijktijdige toediening van antacida en cimetidine met Tilcotil in de aanbevolen dosering.
- Goudzouten en penicillamine: er is geen klinisch significante interactie waargenomen bij het kleine aantal patiënten dat tijdens klinische studies tegelijkertijd met voornoemde geneesmiddelen samen met Tilcotil werd behandeld.
- Methotrexaat: de gelijktijdige toediening van sommige NSAID's en methotrexaat ging gepaard met een verminderde secretie van methotrexaat door de niertubuli, een toename van de plasmaconcentraties van methotrexaat en ernstige toxische effecten van dezelfde substantie. Waakzaamheid is dus geboden bij gelijktijdige toediening van Tilcotil, evenals van andere NSAID's, met methotrexaat.
- Alcohol: er bestaat geen farmacodynamisch significante interactie tussen Tilcotil en alcohol
- Colestyramine: verhoging van de klaring en het distributievolumen en verlaging van de halfwaardetijd van Tilcotil.
- Probenecide: gelijktijdige toediening van probenecide en tenoxicam kan de plasmaconcentratie van tenoxicam verhogen. De klinische betekenis van die waarneming is niet bekend.
- Ciclosporine: verhoogd risico op nefrotoxiciteit.
- Na voedselinname kan de absorptiesnelheid (C_{max}) lager zijn dan in nuchtere toestand, met een laag risico op een verlaagde absorptie van tenoxicam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Inhibitie van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryofetale ontwikkeling ongunstig beïnvloeden.

Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op een miskraam en op cardiale misvorming en gastroschisis na gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen was gestegen van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico stijgt met de dosis en de duur van de behandeling.

Dierproeven hebben aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer resulteert in een toename van pre- en postimplantatieverlies en embryofetale letaliteit. Bovendien zijn er verhoogde incidenties gerapporteerd van diverse misvormingen, waaronder ook cardiovasculaire, bij dieren die prostaglandinesyntheseremmers toegediend kregen tijdens de organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van tenoxicam leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Bovendien zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan het merendeel werd verholpen na stopzetting van de behandeling. Derhalve mag tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap tenoxicam niet gebruikt worden, tenzij strikt noodzakelijk. Indien tenoxicam gebruikt wordt bij een vrouw die zwanger wenst te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag en de duur zo kort mogelijk gehouden worden.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan tenoxicam worden overwogen om antenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met tenoxicam moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesynthaseremmers:

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
 - nierfunctiestoornissen, die kunnen evolueren naar nierfalen met oligohydramnion (zie hierboven)
- de moeder en pasgeborene, bij het einde van de zwangerschap, blootstellen aan:
 - een mogelijke verlenging van de bleedingstijd, een anti-aggregerend effect dat zelfs bij zeer lage dosissen kan ontstaan
 - inhibitie van de baarmoedercontracties leidend tot een uitgestelde of verlengde bevalling

Daarom is tenoxicam niet aangewezen tijdens het derde trimester van de zwangerschap. (zie rubriek 4.3 en 5.3)

Tilcotil wordt niet aanbevolen voor analgesie in de verloskunde, noch voor verloskundige heelkunde.

Borstvoeding

De gegevens, bekomen na toediening van een éénmalige dosis, tonen aan dat een zeer kleine hoeveelheid (waarde lager dan 0,3% van de dosis) van tenoxicam in de moedermelk terechtkomt. Tot dusver zijn er geen rapporten die melding maken van bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die Tilcotil innemen. Deze mogelijkheid mag echter niet worden uitgesloten. Daarom moeten de zuigelingen worden gespeend of dient de behandeling te worden stopgezet.

Vruchtbaarheid

Zoals elke inhibitor van de synthese van cyclooxygenase/prostaglandine, kan tenoxicam de vruchtbaarheid verminderen en wordt het niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijkheden hebben om zwanger te worden of bij wie men de oorzaken van de onvruchtbaarheid probeert op te sporen, moet de onderbreking van de behandeling worden overwogen.

Er is melding gemaakt van geïsoleerde gevallen van onvruchtbaarheid bij vrouwen met remmers van het cyclooxygenase en van de prostaglandinesynthese, met inbegrip van tenoxicam.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het besturen van voertuigen en het gebruik van machines dienen vermeden te worden door patiënten die ongewenste effecten vertonen die een invloed kunnen hebben op deze activiteiten (vb. sufheid, duizeligheid, gezichtsstoornissen).

4.8 Bijwerkingen

In de klinische studies waarin een groot aantal patiënten werden opgenomen, bleek Tilcotil goed verdragen te worden in de aanbevolen dosering. De gemelde bijwerkingen waren over het algemeen goedaardig en voorbijgaand. Ze hebben slechts bij een klein aantal patiënten geleid tot stopzetting van de behandeling.

De frequentie van de mogelijke bijwerkingen die hieronder worden opgesomd wordt als volgt gedefinieerd:

- *Zeer vaak* ($\geq 1/10$);
- *Vaak* ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- *Soms* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);
- *Zelden* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);
- *Zeer zelden* ($< 1/10\ 000$) *Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: anemie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoelighedsreacties zoals dyspneu, astma, anafylaxie, Quincke-oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: verminderde eetlust.

Psychische stoornissen

Soms: slaapstoornissen.

Niet bekend: verwarde toestand, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak : duizeligheid, hoofdpijn.

Niet bekend: paresthesie, slaperigheid.

Oogaandoeningen

Niet bekend: visusstoornissen (zoals stoornissen van het gezichtsvermogen en wazig zien).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo.

Hartaandoeningen

Soms: palpitaties.

Niet bekend: hartfalen.

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: hypertensie, vasculitis.

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak : epigastrische en abdominale malaise, dyspepsie, misselijkheid.

Soms: gastro-intestinale bloeding (waaronder hematemesis en melaena), maagdarmzweren, constipatie, diarree, braken, buccale ulceratie, gastritis, droge mond.

Zeer zelden: pancreatitis.

Niet bekend: gastro-intestinale perforatie, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), flatulentie.

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoging van de activiteit van de leverenzymen.

Niet bekend: hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: jeuk, erytheem, huiduitslag, urticaria

Zeer zelden: het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: fotosensibiliteitsreactie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: verhoging van ureumstikstof of creatinine in het bloed

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: onvruchtbaarheid bij vrouwen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid, oedeem.

Post-marketing

- Het waargenomen veiligheidsprofiel sinds het product op de markt werd gebracht, komt overeen met de gegevens die tijdens de klinische studies genoteerd werden.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

- Geïsoleerde gevallen van onvruchtbaarheid bij de vrouw werden gerapporteerd met cyclo-oxygenaseremmers en prostaglandinesynthese-inhibitoren, waaronder tenoxicam.
- Hart- en bloedvataandoeningen: oedeem, hypertensie en hartinsufficiëntie werden gerapporteerd in associatie met een behandeling met NSAID's. Klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van selectieve cyclooxygenase-2-inhibitoren en bepaalde NSAID's (vooral wanneer ze bij hoge dosissen en gedurende lange tijd worden gebruikt) kan mogelijk in verband worden gebracht met een lichte verhoging van het risico op arteriële trombotische evenementen (zoals een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident) (zie rubriek 4.4).
- Hoewel men voor tenoxicam geen verhoging van het aantal trombotische evenementen zoals een myocardinfarct heeft gezien, is het aantal gegevens niet voldoende om een dergelijk risico met tenoxicam uit te sluiten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen en verschijnselen

Er is geen enkel geval van acute overdosering met Tilcotil gerapporteerd. Men kan zich evenwel verwachten aan een toename van de verschijnselen vermeld in rubriek 4.8. Patiënten die een overdosering van NSAID's hebben gekregen, vertonen over het algemeen geen symptomen. Een overdosering van NSAID's veroorzaakt lichte stoornissen van het centrale zenuwstelsel of van het maag-darmstelsel.

Gastro-intestinale bloedingen kunnen voorkomen., Stuipen, acute nierinsufficiëntie, coma en cardiorespiratoir arrest kunnen optreden na de inname van grote hoeveelheden NSAID's maar ze zijn zeldzaam.

Er is ook melding gemaakt van leverinsufficiëntie, hypoprothrombinemie en metabole acidose.

Anafylactische reacties werden gerapporteerd bij de therapeutische inname van NSAID's en kunnen voorkomen bij overdosering.

Behandeling

Bij een overdosering met NSAID's moeten patiënten een geschikte ondersteunende en symptomatische behandeling krijgen. Stopzetting van het geneesmiddel, zuurremmers en protonpompremmers kunnen geïndiceerd zijn. Er is geen specifiek antidotum bekend. Dialyse elimineert NSAID's niet significant uit het bloed.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Tilcotil behoort tot de groep van de niet-steroïde, anti-inflammatoire stoffen (NSAID's). Deze stof bezit anti-inflammatoire, analgetische en antipyretische eigenschappen.

ATC-code: M01AC02

Tilcotil remt de trombocyten aggregatie en is een krachtige remmer van de biosynthese van prostaglandine omdat het het cyclo-oxygenase-1 (COX-1) en -2 (COX-2) remt, zowel in vitro (zaadblaas van schapen) als in vivo (bescherming tegen de toxische effecten van arachidonzuur bij muizen).

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

In-vitrostudies om humane recombinante iso-enzymen van cyclo-oxygenase bereid uit COS-7-cellen, hebben aangetoond dat tenoxicam de COX-1- en de COX-2-iso-enzymen ongeveer in dezelfde mate remmen, namelijk in een COX-2/COX-1- verhouding van 1,34.

In vitro-testen met leukocyt peroxidase duiden erop dat Tilcotil mogelijk geactiveerde zuurstof wegneemt op de plaats van de ontsteking.

In vitro is Tilcotil een krachtige inhibitor van de humane metalloproteinasen (stromelysine en collagenase) die beschadiging van het kraakbeen veroorzaken.

Deze farmacologische eigenschappen verklaren waarschijnlijk, ten minste gedeeltelijk, het nut van Tilcotil bij de behandeling van pijnlijke ontstekingen en degeneratieve ziekten van het bewegingsapparaat.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van tenoxicam is aangetoond in klinische studies voor:

Reumatoïde artritis.

In dubbelblinde, gecontroleerde studies met piroxicam of diclofenac als comparator is aangetoond dat een dosis van 20 mg eenmaal per dag tot 12 weken lang werkzaam was.

Artrose: de werkzaamheid (ontstekingsremmende en pijnstillende effecten) van tenoxicam is aangetoond in placebogecontroleerde studies en in studies zonder placebo/comparator.

Spondylartritis : multicentrische, niet-placebo- of comparatorgecontroleerde studies hebben aangetoond dat tenoxicam de pijn in vergelijkbare mate verlicht als diclofenac.

Extra-articulaire problemen: tenoxicam (20 mg eenmaal per dag) was minstens even werkzaam als piroxicam (20 mg per dag) en diclofenac (75 mg per dag). Tenoxicam werd beter verdragen dan diclofenac.

Postoperatieve pijn: de werkzaamheid van tenoxicam is aangetoond in placebogecontroleerde studies.

Primaire dysmenorroe: de pijnstillende werking van tenoxicam is aangetoond in gecontroleerde klinische studies. Het effect neemt toe met de tijd. Tenoxicam was minstens even werkzaam als ibuprofen, een referentiegeneesmiddel voor de behandeling van primaire dysmenorroe.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na extravasculaire toediening, wordt Tilcotil in onveranderde vorm geabsorbeerd. Per os toegediend wordt Tilcotil volledig geabsorbeerd en zijn biologische beschikbaarheid bedraagt 100 %. Bij nuchtere personen wordt na orale toediening de maximale plasmaconcentratie binnen de 1 à 2 uur bereikt. Wanneer Tilcotil per os tijdens de maaltijd wordt ingenomen, is de absorptie eveneens volledig maar verloopt iets trager.

Distributie

In de loop van de eerste drie uur na intraveneuze toediening van tenoxicam, dalen de plasmaconcentraties van het geneesmiddel snel.

Na vier uur wordt geen enkel verschil in plasmaconcentratie gezien tussen intraveneuze en orale toediening. Het gemiddelde distributievolume bij evenwichtstoestand bedraagt 10 tot 12 liter.

In het bloed is het geneesmiddel voor meer dan 99 % aan serumalbumine gebonden. Tilcotil dringt goed door in de synoviale vloeistof, maar maximale concentraties worden er later bereikt dan in het plasma.

Bij de aanbevolen dosering van 20 mg eenmaal daags wordt binnen 10 tot 15 dagen de stabilisatie van de plasmaconcentraties bereikt zonder dat dit leidt tot onverwachte cumulatie. Bij steady state ligt de gemiddelde concentratie op ongeveer 1 mg/ml als tenoxicam oraal wordt toegediend in een dosis van 20 mg eenmaal per dag, en blijft deze ongewijzigd, zelfs bij behandelingen gaande tot 4 jaar.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Zowel te verwachten op basis van de kinetiek na eenmalige toediening, zijn de plasmaconcentraties bij evenwichtstoestand 6 keer hoger dan die na eenmalige toediening.

Na dagelijkse toediening van 20 mg Tilcotil, de 7 eerste dagen via orale weg (filmomhulde tabletten) en vervolgens nogmaals 14 dagen, worden de evenwichtstoestanden na 10 tot 15 dagen bereikt zonder dat dit leidt tot onverwachte accumulatie.

Uit de gegevens die verzameld werden na eenmalige toediening blijkt dat een erg kleine hoeveelheid van tenoxicam (minder dan 0,3% van de dosis) overgaat in de moedermelk (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

Biotransformatie en eliminatie

Na extravasculaire toediening bedraagt de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van Tilcotil 72 uur (42 tot 98 uur). De totale plasmaklaring bedraagt 2 ml/min. Tenoxicam wordt door biotransformatie nagenoeg volledig uitgescheiden onder de vorm van farmacologisch inactieve metabolieten. Na orale inname komt tot twee derde van de dosis in de urine terecht (hoofdzakelijk in de vorm van de inactieve metaboliet 5'-hydroxy-tenoxicam); de rest wordt in de gal uitgescheiden in niet te verwaarlozen hoeveelheden in geconjugeerde vorm met glucuronzuur. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt in de urine teruggevonden in de vorm van het oorspronkelijke geneesmiddel. De farmacokinetiek van tenoxicam is lineair voor doses van 10 tot 100 mg.

Speciale populaties

Studies bij oudere mensen en patiënten met nierinsufficiëntie of levercirrose hebben aangetoond dat de dosis niet hoeft te worden aangepast om plasmaconcentraties te verkrijgen die vergelijkbaar zijn met die bij gezonde volwassenen. Bij patiënten met reumatische aandoeningen is het kinetische profiel hetzelfde als bij gezonde volwassenen. Aangezien tenoxicam zich aan plasma-eiwitten bindt, is voorzichtigheid geboden bij sterk verlaagde albuminespiegels (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tilcotil 20 mg filmomhulde tabletten:

- kern: lactose, maïszetmeel, talk, magnesiumstearaat ;
- omhulling: hypromellose, talk, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 Jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tilcotil 20 mg filmomhulde tabletten: bij kamertemperatuur bewaren (15 - 25°C) en beschutten tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Tilcotil 20 mg filmomhulde tabletten: grijsgele, ovale, cilindervormige, biconvexe gleuftabletten, met de inscriptie '20' aan één zijde en een breeklijn op de andere zijde.

Dozen met 30 en 60 filmomhulde tabletten in Alu/PVC/PE/PVDC blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE138555

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 augustus 1987

Datum van laatste verlenging: 28 augustus 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023

Datum van goedkeuring: 07/2023.