

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrTENOXICAM**

Comprimés de ténoxicam

Comprimés de 20 mg, voie orale

Norme Apotex

Anti-inflammatoire, analgésique

APOTEX INC.  
150 Signet Drive,  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date de l'homologation initiale :  
24 janvier 1997  
Date de révision :  
14 septembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 250221

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 Contre-indications	08/2021
3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »	08/2021
7 Mises en garde et précautions	08/2021
7 Mises en garde et précautions	08/2021

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

## Contents

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants .....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>11</b>

8.1	Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2	Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	11
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>12</b>
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment .....	13
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>13</b>
10.1	Mode d'action.....	13
10.2	Pharmacodynamie .....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	15
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>17</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>18</b>
14.2	Études de biodisponibilité comparative .....	18
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>19</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>19</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>22</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

TENOXICAM (comprimés de ténoxicam) est indiqué dans les cas suivants :

- traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose, de la spondylarthrite ankylosante et de l'inflammation extra-articulaire comme la tendinite, la bursite et la périarthrite des épaules ou des hanches.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 16 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de TENOXICAM chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé une indication de ce médicament en pédiatrie (voir la section 7.1.3 Enfants).

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées : Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient avec l'âge.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- TENOXICAM est contre-indiqué durant le troisième trimestre de grossesse en raison du risque de parturition prolongée et du risque d'obturation prématurée du canal artériel.
- TENOXICAM ne doit pas être administré chez les patients présentant un ulcère gastroduodéal actif ou des maladies inflammatoires actives du tractus gastro-intestinal. TENOXICAM est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au médicament.
- TENOXICAM ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont présenté des crises d'asthme aiguës, de l'urticaire, une rhinite ou d'autres réactions allergiques consécutives à la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre type d'anti-inflammatoire non stéroïdien. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients.
- TENOXICAM ne doit pas être administré avant une anesthésie ou une intervention chirurgicale chez les patients âgés, les patients susceptibles de présenter une insuffisance rénale ou les patients présentant un risque accru d'hémorragie, car il entraîne un risque accru d'insuffisance rénale aiguë et des troubles possibles de l'hémostase.

### **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Des ulcères gastroduodéaux, des perforations et des saignements digestifs, parfois graves et occasionnellement mortels, ont été signalés pendant le traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris le ténoxicam.

- Il faut demander aux patients prenant tout AINS, y compris ce médicament, de communiquer immédiatement avec un médecin s'ils présentent des symptômes ou des signes évoquant une ulcération gastroduodénale ou un saignement gastro-intestinal. De tels effets peuvent survenir en tout temps pendant le traitement sans être nécessairement précédés de signes ou symptômes avant-coureurs.
- **Risque pendant la grossesse** : Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TENOXICAM pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse. L'utilisation d'AINS à environ 20 semaines de grossesse ou plus tard peut causer une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et à une insuffisance rénale néonatale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'utilisation de TENOXICAM est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de grossesse en raison du risque d'inertie utérine (parturition prolongée) et du risque d'obturation prématurée du canal artériel (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

- Il faut prendre une dose quotidienne unique de 20 mg de TENOXICAM par voie orale à la même heure chaque jour. Il faut éviter de prendre des doses plus élevées; elles n'entraînent généralement pas un effet thérapeutique nettement plus important, mais peuvent être associées à un risque plus élevé d'événements indésirables.
- Chez certains patients, une dose quotidienne de 10 mg (½ comprimé) peut être suffisante. On doit prescrire la plus faible dose efficace.
- Utilisation chez les personnes âgées :

Comme c'est le cas avec les autres AINS, TENOXICAM doit être utilisé avec une prudence accrue chez les patients âgés puisqu'ils peuvent être moins tolérants aux effets secondaires que les patients plus jeunes. Il sont également susceptibles de prendre des médicaments concomitants ou de présenter une insuffisance hépatique, rénale ou cardiovasculaire.

### 4.5 Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte. Si l'heure de votre prochaine dose approche, attendez jusqu'à ce moment pour prendre votre médicament et ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas deux doses en même temps.

## 5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage avec le ténoxicam n'a été signalé. En cas de surdosage avec TENOXICAM, un traitement symptomatique et des soins de soutien sont indiqués.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 20 mg	Cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les comprimés TENOXICAM (ténoxicam) à 20 mg sont jaunes, ovales, pelliculés et biconvexes. Ils portent les inscriptions « 2 » et « 0 » séparées par une rainure partielle d'un côté et aucune inscription de l'autre. Ils sont offerts en bouteilles de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section 3 – ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

### Généralités

La prudence est de mise lorsqu'un AINS comme le ténoxicam est utilisé chez des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de méléna ou de toute maladie gastro-intestinale. Dans ces cas, le médecin doit évaluer les avantages du traitement par rapport aux risques éventuels.

### Infection

Comme c'est le cas avec d'autres anti-inflammatoires, TENOXICAM peut masquer les signes habituels d'une infection.

### **Système gastro-intestinal**

En cas d'ulcère gastroduodéal ou de saignements gastro-intestinaux chez les patients traités par TENOXICAM (ténoxicam), il faut immédiatement arrêter le traitement.

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine et/ou d'antiacides prévienne l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux ni qu'elle permette de poursuivre le traitement par TENOXICAM advenant de tels effets.

## Hématologie

Les médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent dans une certaine mesure la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet peut entraîner des conséquences négatives doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant la prise de TENOXICAM.

Les dyscrasies sanguines associées à l'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sont rares, mais elles peuvent se produire et avoir des conséquences graves.

## Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme pour tout autre AINS, une élévation mineure des valeurs des enzymes hépatiques peut se produire. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent évoluer, demeurer essentiellement inchangées ou être transitoires. Si un patient présente des symptômes et/ou des signes évoquant une dysfonction hépatique, ou si son épreuve de la fonction hépatique révèle des résultats anormaux, il convient de l'examiner afin de surveiller l'apparition de réactions hépatiques plus graves au cours du traitement par ce médicament. Des réactions hépatiques graves y compris des cas de jaunisse et d'hépatite mortelle ont été signalées avec ce médicament, comme avec d'autres AINS. Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques correspondant à ceux d'une maladie hépatique apparaissent ou si des manifestations généralisées surviennent (p. ex. éosinophilie, éruptions cutanées).

Dans le cadre d'un traitement de longue durée, la fonction hépatique doit être évaluée régulièrement.

**Grossesse** : Si TENOXICAM est administré du milieu (environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre, on recommande de surveiller étroitement les femmes enceintes sous TENOXICAM pour vérifier le volume de liquide amniotique, car TENOXICAM peut faire réduire le volume de liquide amniotique et même entraîner un oligoamnios (voir Populations particulières). L'utilisation de TENOXICAM est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de grossesse.

## Surveillance et analyses de laboratoire

Une élévation réversible des taux d'azote uréique sanguin (AUS) et de créatinine sérique a été signalée avec le ténoxicam. On pense que cet effet est dû à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui entraîne des changements dans le flux sanguin médullaire et cortical profond avec un effet sur la fonction rénale. Les patients présentant une insuffisance rénale ou prenant des diurétiques, ainsi que les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou d'ascite hépatique sont plus à risque.

Une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose durant un traitement de longue durée.

## Ophtalmologie

Des cas de vision floue ou de baisse de l'acuité visuelle ont été rapportés après la prise de ténoxicam ou d'autres AINS. Si de tels symptômes apparaissent, il faut arrêter ce médicament et effectuer un examen ophtalmologique; cet examen doit être effectué à des intervalles périodiques chez tout

patient recevant ce médicament à long terme.

### **Fonction rénale**

Comme c'est le cas pour d'autres AINS, l'administration prolongée du ténoxicam à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'une hématurie, d'une protéinurie et, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

On a observé une seconde forme de toxicité rénale chez des patients atteints d'affections préreales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin, des cas où les prostaglandines contribuent au maintien de la perfusion rénale. Dans ces cas-ci, l'administration d'un AINS peut entraîner une diminution liée à la dose de la formation de prostaglandines, ainsi qu'une décompensation rénale. Cet effet risque davantage de se manifester chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, les patients qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'arrêt du traitement par l'AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

### Équilibre hydroélectrolytique

On a observé une rétention liquidienne et un œdème chez certains patients traités par le ténoxicam. Comme c'est le cas avec bon nombre d'AINS, il faut donc considérer la possibilité que le traitement précipite une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés et les patients dont la fonction cardiaque est altérée. TENOXICAM doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute autre affection prédisposant à une rétention liquidienne.

Tout traitement par un AINS comporte des risques d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients suivants : patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, personnes âgées et patients recevant conjointement des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. Les concentrations sériques d'électrolytes doivent être mesurées périodiquement lors d'un traitement de longue durée, notamment chez les patients à risque.

### **Sensibilité/résistance**

Comme c'est le cas avec d'autres AINS, des réactions allergiques peuvent survenir. Les réactions allergiques comprennent l'urticaire, le bronchospasme et l'anaphylaxie.

### **Peau**

**Réactions cutanées graves** : L'utilisation de certains AINS, comme TENOXICAM, a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, potentiellement mortelles ou mortelles après la commercialisation du produit, notamment les suivantes :

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS)

- Syndrome de Stevens-Johnson
- Nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell)
- Dermatite exfoliative
- Érythème polymorphe

Les patients semblent présenter un risque plus élevé de ces événements au début du traitement; en général, les cas surviennent pendant le premier mois du traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré. Il faut aviser les patients de cesser la prise d'AINS dès la première manifestation d'une éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et de contacter immédiatement leur médecin pour une évaluation et des conseils, notamment en ce qui concerne les traitements à interrompre.

Le syndrome de DRESS se caractérise habituellement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, des éruptions cutanées, une lymphadénopathie et/ou une enflure du visage. Les autres manifestations cliniques peuvent comprendre l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite ou la myosite. Le syndrome de DRESS peut parfois ressembler à une infection virale aiguë, et l'éosinophilie est souvent présente. Étant donné que ce trouble est variable dans sa présentation, d'autres systèmes d'organes qui ne figurent pas ici peuvent être touchés. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité (p. ex. fièvre ou lymphadénopathie) peuvent être présentes, même si les éruptions cutanées ne sont pas évidentes.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de TENOXICAM pendant la grossesse n'a pas été établie; son utilisation pendant la grossesse n'est donc pas recommandée.

On n'a observé aucun effet tératogène dans les études de reproduction menées chez l'animal. Les rates recevant du ténoxicaam pendant la gestation ont présenté un retard de la mise bas. Le ténoxicaam passe facilement dans le lait de rates allaitantes.

L'utilisation de TENOXICAM est contre-indiquée durant le troisième trimestre de grossesse en raison du risque de parturition prolongée et du risque d'obturation prématurée du canal artériel (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). La prudence est recommandée lorsqu'on prescrit TENOXICAM durant le premier et le deuxième trimestre de grossesse, en particulier du milieu jusqu'à la fin du deuxième trimestre de grossesse (à environ 20 semaines) en raison du risque de dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale.

Selon des études publiées et des rapports de pharmacovigilance, l'utilisation d'AINS chez la mère à environ 20 semaines de grossesse (ou plus tard pendant la grossesse) est associée à une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios, et dans certains cas, à une

insuffisance rénale néonatale. Il a été montré que les AINS entraînent une réduction significative de la production d'urine fœtale avant la réduction du volume de liquide amniotique. Il y a eu un nombre limité de cas signalés où l'utilisation d'AINS chez la mère était associée à une dysfonction rénale néonatale et à une insuffisance rénale sans oligoamnios; certains de ces cas étaient irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces issues indésirables sont observées, en moyenne, après des jours ou des semaines de traitement; par contre, des cas d'oligoamnios ont rarement été signalés dès les 48 heures suivant l'instauration d'un traitement par des AINS. Les complications liées à un oligoamnios prolongé peuvent inclure des contractures des membres et une maturation pulmonaire retardée. Dans certains cas d'insuffisance rénale néonatale survenus après la commercialisation du produit, des interventions effractives comme l'exsanguinotransfusion ou la dialyse étaient requises.

Si, après une évaluation soigneuse des risques et bienfaits, l'administration d'AINS est jugée nécessaire du milieu (à environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre de grossesse, l'utilisation doit se limiter à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. On recommande d'envisager une surveillance échographique du liquide amniotique si le traitement par TENOXICAM s'étend au-delà de 48 heures. On recommande aussi l'interruption de la prise d'AINS si un oligoamnios apparaît, puis un suivi médical approprié.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et/ou au développement embryofœtal. Les données des études épidémiologiques semblent indiquer un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.

Chez les animaux, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes avant et après l'implantation ainsi qu'une létalité embryofœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations (notamment des malformations cardiovasculaires) ont été signalées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

### **7.1.2 Allaitement**

L'innocuité de TENOXICAM pendant l'allaitement n'a pas été établie; son utilisation pendant l'allaitement n'est donc pas recommandée.

### **7.1.3 Enfants**

L'utilisation de TENOXICAM n'est pas recommandée chez les patients de moins de 16 ans, puisque la dose et les indications chez cette population n'ont pas été établies.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Les patients âgés, vulnérables et affaiblis semblent plus à risque de présenter une variété d'effets indésirables provoqués par des AINS. Comme c'est le cas avec d'autres AINS, il faut utiliser TENOXICAM (ténoxicam) avec une prudence particulière chez ces patients.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les AINS sont de nature gastro-intestinale, le plus grave étant l'ulcère gastroduodénal avec ou sans hémorragie. Des cas mortels sont survenus occasionnellement, en particulier chez les sujets âgés.

### 8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination de ses effets indésirables et l'approximation des taux de ces derniers en situation réelle.

Chez environ 12 000 patients ayant reçu de 10 à 40 mg/jour de ténoxicam (dont environ les quatre cinquièmes ont reçu 20 mg/jour), la fréquence des ulcères gastroduodénaux et des saignements gastro-intestinaux (y compris l'hématémèse et le méléna) était de 0,1 à 0,6 %.

Les fréquences approximatives d'autres effets indésirables énumérés par système sont résumées ci-dessous :

Système gastro-intestinal (10,4 à 23,0 %) : Dyspepsie (0,1 à 9,7 %), nausées (2,0 à 6,7 %), constipation (0,5 à 2,9 %), douleurs abdominales (0,7 à 3,3 %), diarrhée (0,5 à 2,3 %), flatulences (0,04 à 1,9 %), vomissements (0,2 à 1,1 %), stomatite ulcéreuse (0,1 à 0,7 %), gastrite (0,1 à 0,8 %), œsophagite (0,2 %), gêne abdominale (1,4 à 2,2 %), pyrosis (1,3 à 1,9 %), gêne épigastrique (0,2 à 0,4 %), douleur épigastrique (1,8 à 2,5 %), hyperacidité (0,02 à 0,4 %), anorexie (0,05 à 0,4 %), indigestion (0,1 à 0,2 %), météorisme (0,2 à 0,4 %), pression gastrique (0,5 à 1,0 %), sécheresse de la bouche (0,1 à 0,3 %). Des cas de glossite, de stomatite, de dysphagie et de reflux gastro-œsophagien ont été signalés chez moins de 0,1 % des patients.

Peau (1,6 à 3,9 %) : Éruption cutanée (0,2 à 1,4 %), prurit (0,3 à 1,3 %), transpiration (0,06 à 0,3 %), exanthème (0,2 à 0,3 %), démangeaisons (0,05 à 0,4 %). Des réactions de photosensibilité, une séborrhée, de l'urticaire, de l'eczéma et des troubles unguéaux ont été signalés chez 0,1 % ou moins des patients. Un cas d'œdème de Quincke a également été signalé.

Système nerveux central (2,0 à 9,1 %) : Céphalées (0,9 à 4,3 %), étourdissements (0,8 à 3,3 %), malaise (0,04 à 0,8 %), paresthésie (0,02 à 0,5 %), somnolence (0,1 à 0,7 %), vertiges (0,2 à 0,4 %), confusion (0,2 %), fatigue (0,1 à 0,9 %), dépression (0,6 %), insomnie (0,1 à 0,2 %). Des crampes dans les jambes, de la nervosité, de la fièvre et une parésie ont été signalées chez 0,1 % des patients.

Appareil cardiovasculaire : Hypertension (0,02 à 0,3 %), palpitations (0,02 à 0,2 %), bouffées vasomotrices (0,02 à 0,03 %), purpura (0,02 à 0,2 %). Une tachycardie a été signalée chez moins de 0,1 % des patients.

Fonction hématologique : Anémie (0,04 à 0,3 %), leucopénie (0,04 à 0,4 %). Une thrombopénie a été signalée chez 0,1 % ou moins des patients.

Appareil rénal : Hématurie (0,02 à 0,2 %), œdème (0,2 à 1,3 %), fréquence de miction (0,02 à 0,3 %), polyurie (0,03 à 0,1 %). Des cas de dysurie, de cystite, d'augmentation du taux d'AUS, d'augmentation des taux de créatinine et d'albuminurie ont été signalés chez moins de 0,1 % des patients. Des cas isolés d'anomalie de la fonction rénale et un cas d'insuffisance rénale ont été signalés.

Fonction hépatique (0,06 à 0,4 %) : Fonction hépatique anormale (0,3 %). La jaunisse, des augmentations des taux de transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT), de transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT), de gamma GT et de bilirubine ont chacune été signalées chez moins de 0,1 % des patients. L'hépatite, le coma hépatique et l'insuffisance hépatique ont été signalés une seule fois chacun.

Troubles respiratoires (0,02 à 0,65 %) : Dyspnée (0,2 %), bronchospasme (0,1 %).

Yeux, oreilles, nez et gorge :

Vision anormale (0,02 à 0,3 %). La diplopie, la conjonctivite, l'acouphène, la surdité, l'épistaxis et un larmolement anormal ont chacun été signalés chez 0,1 % ou moins des patients.

## Peau

**Réactions cutanées graves** : L'utilisation de certains AINS, comme TENOXICAM, a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, potentiellement mortelles ou mortelles après la commercialisation du produit, notamment les suivantes :

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS)
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell)
- Dermatite exfoliative
- Érythème polymorphe

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

*Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS* : Les concentrations plasmatiques de ténoxicam sont réduites à environ 80 % de leurs concentrations normales lorsque des doses uniques de ténoxicam sont administrées en association avec de l'AAS (2 600 à 3 900 mg/jour). À l'état d'équilibre, l'administration concomitante d'AAS ne semble pas avoir un effet significatif sur la concentration plasmatique de ténoxicam. L'utilisation de TENOXICAM en association avec de l'AAS ou d'autres AINS n'est pas recommandée, car il n'existe aucune donnée montrant que l'association entraîne une amélioration plus importante que celle obtenue avec l'un ou l'autre des médicaments en monothérapie. De plus, le risque d'effets indésirables augmente.

*Médicaments liés aux protéines* : Comme c'est le cas avec d'autres AINS, TENOXICAM est fortement lié aux protéines. Par conséquent, on peut s'attendre à ce qu'il déloge d'autres médicaments liés aux protéines, comme les anticoagulants, les hypoglycémisants oraux (sulfonylurées), la phénytoïne et les sulfamides.

Des études pharmacodynamiques à court terme ont démontré que le ténoxicam ne potentialise pas l'effet anticoagulant des anticoagulants coumariniques ni l'effet hypoglycémiant des sulfonurées. Toutefois, lorsqu'un AINS comme TENOXICAM est administré en concomitance avec des anticoagulants, des hypoglycémiant oraux ou d'autres médicaments fortement liés aux protéines, le patient doit être surveillé et des ajustements posologiques doivent être effectués, au besoin.

*Diurétiques/antihypertenseurs* : Comme c'est le cas avec d'autres AINS, TENOXICAM peut atténuer l'effet hypotenseur de l'hydrochlorothiazide et les taux d'excrétion maximaux de Na<sup>+</sup> et de Cl<sup>-</sup> chez les patients hypertendus. Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les patients recevant ce traitement d'association. L'excrétion des électrolytes n'était pas significativement modifiée lorsque le ténoxicam (dose d'attaque de 40 mg par jour sur 2 jours, suivie d'une dose de 20 mg par jour) était administré à des patients normotendus recevant du furosémide (40 mg par jour).

On a signalé que certains AINS réduisent les effets antihypertenseurs de certains bêtabloquants. L'interaction entre TENOXICAM et les bêtabloquants n'a pas été étudiée.

*Digoxine* : Chez les patients âgés dont le taux de créatinine plasmatique était normal, les taux plasmatiques de digoxine n'ont pas été modifiés par l'administration concomitante de ténoxicam (30 mg par jour).

*Antiacides* : L'administration de 15 mL d'un antiacide composé d'hydroxyde d'aluminium ou d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium juste avant une dose orale unique de 20 mg de ténoxicam n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité du ténoxicam.

*Cholestyramine* : La demi-vie moyenne du ténoxicam, après l'administration d'une dose unique de 20 mg par voie intraveineuse, est passée de 67,4 heures à 31,9 heures après l'administration de cholestyramine (4 g dans 200 mL d'eau par voie orale, 3 fois par jour). La clairance apparente du ténoxicam a augmenté de 105 %.

*Lithium* : On a signalé que les AINS augmentaient les concentrations plasmatiques de lithium à l'état d'équilibre. On recommande de surveiller ces concentrations lors de l'instauration, de l'ajustement et de l'arrêt du traitement par TENOXICAM.

*Méthotrexate* : L'administration concomitante de certains AINS et du méthotrexate a été associée à une sécrétion tubulaire rénale réduite de méthotrexate, à des concentrations plasmatiques plus élevées et à une toxicité grave liée au méthotrexate. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque des AINS, comme TENOXICAM, sont administrés en concomitance avec le méthotrexate. L'interaction entre le ténoxicam et le méthotrexate n'a pas été étudiée.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le ténoxicam est un AINS ayant des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action, comme c'est le cas pour d'autres AINS, n'est pas encore tout à fait connu. Le ténoxicam est un inhibiteur de la biosynthèse des prostaglandines *in vitro* et *in vivo* (protège les souris contre la toxicité induite par l'acide arachidonique). Des tests *in vitro* sur la peroxydase leucocytaire laissent également penser que le ténoxicam peut agir comme désactivateur pour l'oxygène actif au point d'inflammation.

Ces effets expliquent probablement en partie l'activité du ténoxycam dans le traitement des maladies inflammatoires et dégénératives douloureuses de l'appareil locomoteur. Le ténoxycam n'agit pas par stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien.

Après 4, 7, 10 ou 14 jours de culture avec le ténoxycam (2,4, 12, 48 mcg/mL), il n'y a eu aucun effet significatif sur la quantité de protéoglycanes du cartilage synthétisés et libérés dans le milieu de culture des chondrocytes humains, comparativement aux cultures non traitées.

Des études *in vitro* ont également montré que le ténoxycam inhibe l'activité des enzymes des protéoglycanes et de la collagénase obtenues à partir du cartilage ostéoarthritique humain. Ces résultats *in vitro* semblent indiquer un effet positif du ténoxycam sur le cartilage articulaire dans des conditions expérimentales en ralentissant le catabolisme amélioré de la matrice du cartilage ostéoarthritique. La signification clinique de ces résultats n'est pas encore connue et fait l'objet d'études.

## 10.2 Pharmacodynamie

Le ténoxycam possède des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques, comme le montrent divers modèles pharmacologiques.

### Activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire du ténoxycam administré par voie orale a été déterminée chez le rat. L'administration d'une dose de 30 mg/kg de ténoxycam a entraîné une réduction de 50 % de l'œdème de la patte induite par la carraghénine. L'administration de doses orales du médicament (0,3 à 3 mg/kg) a provoqué une inhibition de la réponse inflammatoire aiguë (jours 0 à 4) de l'arthrite induite par un adjuvant chez le rat. Au stade de développement, l'administration de la même quantité de médicament a inhibé l'apparition de l'arthrite. Dans le cadre du test sur des granulomes provoqués par des implants de coton, le ténoxycam (dose efficace 30 % [DE<sub>30</sub>] de 8,2 mg/kg), le piroxicam et l'indométhacine étaient des inhibiteurs approximativement équivalents de la formation de granulomes.

### Activité analgésique

L'activité analgésique du ténoxycam dans le test de contorsions induites par la phénylquinone a été comparée à celle du piroxicam, de l'indométhacine et du naproxène chez le rat. Les puissances analgésiques du ténoxycam, du piroxicam et du naproxène étaient similaires (DE<sub>50</sub> d'environ 1 mg/kg), tandis que celle de l'indométhacine était considérablement moindre (DE<sub>50</sub> de 17 mg/kg). À des doses de 1,25 à 20 mg/kg, le ténoxycam était actif dans le test de Randall-Sellito, dans lequel une pression douloureuse est appliquée aux coussinets de patte enflammés des rats.

Le ténoxycam était inactif lors du test de la plaque chauffante (DE<sub>50</sub> > 300 mg/kg).

### Activité antipyrétique

L'activité antipyrétique a été démontrée chez des rats hyperémiés. Après l'injection sous-cutanée d'une suspension de levure, la DE<sub>50</sub> du ténoxycam (0 à 5 heures) était de 1,7 mg/kg.

Le ténoxycam est un puissant inhibiteur de la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes en raison de son inhibition de la cyclo-oxygénase des acides gras. Aucune différence n'a été observée entre l'activité du ténoxycam et de l'indométhacine dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique, qui est médiée par l'interaction du thromboxane A<sub>2</sub> formé et de la prostaglandine E<sub>2</sub> avec leurs récepteurs spécifiques. Le ténoxycam inhibe l'agrégation plaquettaire

avec une puissance supérieure à celle de l'AAS, mais contrairement à l'AAS, l'inhibition est réversible. L'adhésion plaquettaire n'est pas affectée.

En raison de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines gastriques, le ténoxycam, comme les autres AINS, peut causer des effets secondaires gastro-intestinaux tels que des ulcères et des saignements gastro-intestinaux.

Des tests *in vitro* sur la peroxydase leucocytaire laissent penser que le ténoxycam peut agir comme désactivateur pour les radicaux libres dérivés de l'oxygène au point d'inflammation.

Comme c'est le cas avec les autres AINS, le ténoxycam inhibe dans une certaine mesure l'excrétion rénale d'eau et d'électrolytes chez le rat (mais pas chez le chien). Les études périnatales et postnatales sur le ténoxycam ont montré qu'il pouvait inhiber la contraction utérine, avec une fréquence accrue de dystocie et de retard de la mise à bas, comme tous les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase.

D'autres études menées chez la souris, le rat, le lapin, le chat, le chien et le singe indiquent que le ténoxycam n'a pas d'effets sur les systèmes cardiovasculaire, respiratoire, nerveux central et nerveux autonome à des doses supérieures à celles nécessaires pour la réponse anti-inflammatoire ou analgésique. Le ténoxycam n'influence pas le poids du thymus ou des glandes surrénales chez le rat.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

Le ténoxycam est largement absorbé après l'administration par voie orale, avec une biodisponibilité absolue d'environ 100 %. Après l'administration d'une dose orale unique d'un comprimé de 20 mg chez 8 hommes en bonne santé et à jeun, les concentrations plasmatiques maximales (1,46 à 3,31 mcg/mL) ont été atteintes après une demi-heure à six heures (médiane : 1,25 heure), et la demi-vie moyenne était de  $72 \pm 28$  heures (intervalle : 32 à 110 heures). Lorsqu'il est pris avec un repas, le ténoxycam est absorbé dans la même mesure, mais à une vitesse plus lente (la concentration plasmatique maximale est atteinte après quatre heures).

#### Distribution :

Après l'administration de doses multiples de 20 mg une fois par jour, les conditions d'état d'équilibre sont atteintes dans les 10 à 15 jours. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre se situent entre 10 et 15 mcg/mL. Une moyenne de 17 % (4,8 à 45,3 %) d'une dose orale de 20 mg est présente dans la bile sous forme des métabolites O-glucuronide C-7-ou C-8 du ténoxycam.

Chez 14 patients âgés souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde, la concentration plasmatique maximale moyenne après une seule dose de 20 mg de ténoxycam était de 2,6 mcg/mL, et la concentration plasmatique maximale moyenne à l'état d'équilibre après une administration de doses multiples était de 12,4 mcg/mL.

Le ténoxycam est fortement lié à l'albumine des protéines plasmatiques (98 à 99 %).

Les concentrations totales de ténoxycam dans le liquide synovial ont été déterminées chez six patients (trois hommes, trois femmes) après l'administration d'une dose orale unique de 40 mg de ténoxycam. Les concentrations maximales dans le liquide synovial (1,82 mcg/mL) ont été atteintes après 10 heures.

L'aire sous la courbe de la concentration de ténoxycam en fonction du temps dans le liquide synovial correspondait à 40 à 50 % de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de ténoxycam en fonction du temps.

Sur une période d'observation de 2 semaines, 6 volontaires en bonne santé prenant une dose unique de 20 mg de ténoxycam par jour ont présenté une perte de sang dans les selles moyenne quotidienne significativement inférieure (5,71 mL/semaine) qu'en prenant 1,2 à 3,0 g d'acide acétylsalicylique par jour (9,41 mL/semaine).

## **Métabolisme :**

### Métabolisme animal

Le profil pharmacocinétique du ténoxycam a été déterminé chez le rat et le chien. Le médicament est complètement et rapidement absorbé après son administration par voie orale chez le rat et le chien. Chez le rat, la radioactivité dans le sang a atteint 70 à 90 % des concentrations plasmatiques maximales dans les 15 minutes suivant l'administration orale. Des profils plasmatiques en fonction du temps très semblables ont été observés chez le chien après l'administration orale de <sup>14</sup>C-ténoxycam. Chez le rat et le chien, on a observé une diminution biphasique des concentrations sanguines de ténoxycam.

Une différence significative quant à l'élimination du ténoxycam a été observée entre les sexes chez des rats Sprague-Dawley après l'administration d'une dose unique orale de ténoxycam radioactif. Chez les mâles, la demi-vie d'élimination était de 3,4 heures et de 17,5 heures pour la première et la deuxième phase, respectivement. Chez les femelles, la demi-vie était de 7,2 et 21,2 heures, respectivement.

La distribution du médicament était importante chez les deux espèces. Chez le rat et le chien, le médicament est éliminé de l'organisme par le métabolisme hépatique. Après l'administration d'une dose orale unique (5 mg/kg) de <sup>14</sup>C-ténoxycam à des rats albinos mâles, environ 85 % du médicament a été excrété en 48 heures; 50 % dans les fèces et 35 % dans l'urine. Des modes similaires d'excrétion du ténoxycam et de ses métabolites ont été observés chez les chiens Beagle.

### Métabolisme humain

En raison de l'absorption relativement rapide et de la longue demi-vie d'élimination du ténoxycam, les profils de concentration plasmatique en fonction du temps après l'administration orale et intraveineuse étaient similaires. La biodisponibilité absolue du médicament oral a indiqué une absorption complète sous forme inchangée.

Les quantités moyennes de radioactivité dans les fèces et l'urine étaient de 11 % et de 48 %, respectivement, 120 heures après l'administration d'une dose orale de 40 mg de ténoxycam. Le prélèvement d'urine jusqu'à 300 heures après l'administration a indiqué que les deux tiers de la dose orale pourraient finalement être excrétés dans l'urine.

Lorsque la dose de 20 mg/jour a été administrée par voie orale pendant 18 jours, seuls le ténoxycam et le 5-hydroxyténoxycam pouvaient être identifiés et quantifiés dans le plasma. À l'état d'équilibre, les concentrations du métabolite dans le plasma ne représentaient que 0,5 à 2 % des concentrations de ténoxycam correspondantes.

Dans l'urine, 15 à 39 % de la dose administrée a été détectée sous forme de dérivé hydroxylé en position 5, tandis que l'excrétion rénale de ténoxycam inchangé n'était que de 0,16 à 0,4 % de la dose. Un faible pourcentage (2,6 %) de la dose a été excrété sous forme de glucuronide de 5-hydroxyténoxycam.

### Élimination

Environ les deux tiers d'une dose orale unique de 40 mg de ténoxycam sont excrétés dans l'urine, principalement sous forme de 5-hydroxyténoxycam inactif (20 à 30 %). Seules de petites quantités du médicament inchangé (0,5 %) ont été trouvées dans l'urine.

### Populations particulières et états pathologiques

- **Sexe** : La différence liée au sexe dans l'élimination du ténoxycam a fait l'objet d'une évaluation. Aucune différence n'a été observée quant aux concentrations plasmatiques maximales, tandis qu'une différence, au niveau de signification de 0,10, a été observée quant au temps nécessaire à l'atteinte des concentrations maximales du médicament (3,6 heures pour les hommes, 1,52 heure pour les femmes), et pour la demi-vie d'élimination (72,4 heures pour les hommes et 61,8 heures pour les femmes).
- **Insuffisance hépatique** : Chez 4 hommes et 2 femmes atteints d'une cirrhose, la concentration plasmatique maximale moyenne était de 2,6 mcg/mL et la demi-vie d'élimination se situait entre 26 et 84 heures après l'administration d'une dose unique de 20 mg de ténoxycam.
- **Insuffisance rénale** : Chez 8 hommes et 4 femmes atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 6 à 57 mL/min), les concentrations plasmatiques maximales se situaient entre 1,2 et 5,2 mg/mL et la demi-vie d'élimination se situait entre 30 à 110 heures après l'administration d'une dose unique de 20 mg de ténoxycam. Les paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'étaient pas significativement différents de ceux observés chez des volontaires en bonne santé.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à la température ambiante entre 15 et 30 °C.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

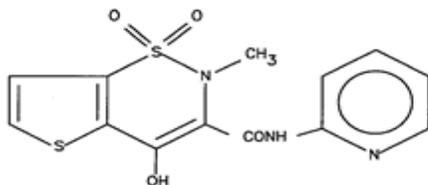
Nom propre : Ténoxicam

Nom chimique : 1) 2*H*-thiéno[2,3-*e*]-1,2-thiazine-3-carboxamide, 4-hydroxy-2-méthyl-*N*-2-pyridinyl-1,1-dioxyde;

2) 4-hydroxy-2-méthyl-*N*-2-pyridyl-2*H*-thiéno[2,3-*e*]-1,2-thiazine-3-carboxymide-1,1-dioxyde.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> et 337,37

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le ténoxicam est une poudre cristalline jaune pratiquement inodore qui fond (avec décomposition) à une température de 219 à 221 °C environ. Les valeurs de pK<sub>a</sub> sont d'environ 1,1 et 5,3. Le ténoxicam est plutôt insoluble dans l'eau et les solvants organiques fréquents. La solubilité dans l'éthanol à 95 % à une température de 25 °C est d'environ 0,05 g/100 mL. La solubilité à une température de 37 °C est d'environ 0,01 g/100 mL dans l'eau, d'environ 0,01 g/100 mL dans le suc gastrique artificiel (pH : 1,2) et d'environ 0,42 g/100 mL dans le suc intestinal artificiel (pH : 7,5).

#### Caractéristiques du produit :

Chaque comprimé TENOXICAM contient 20 mg de ténoxicam. De plus, les comprimés TENOXICAM contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique (2 x 20 mg), portant sur TENOXICAM (Apotex Inc.) et Mobiflex (Hoffmann-La Roche Limitée), a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus auprès de 19 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau ci-dessous.

## RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Ténoxicam (2 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-72 h</sub> (mcg•h/mL)	238,70 242,58 (16,9)	233,78 237,77 (17,5)	102,1	99,2 à 105,1
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	5,79 5,86 (15,5)	6,09 6,20 (16,2)	95,1	90,8 à 99,6
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,50 (0,67 à 4,0)	1,00 (0,33 à 2,00)		

<sup>1</sup> TENOXICAM (ténoxicam) en comprimés à 20 mg (Apotex Inc.).

<sup>2</sup> Mobiflex (ténoxicam) en comprimés à 20 mg (Hoffmann-la Roche Limitée) a été acheté au Canada.

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

En raison de la longue demi-vie d'élimination du ténoxicam, il n'était pas possible de calculer avec exactitude l'ASC<sub>i</sub> et la t<sub>1/2</sub> à partir des données obtenues dans cette étude.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale : Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> en mg/kg (intervalle de confiance à 95 %)	
		24 heures après l'administration	10 jours après l'administration
Souris	Par voie orale, intraveineuse, intrapéritonéale	771 (717 à 829)	460 (373 à 567)
		340 (314 à 368)	340 (314 à 368)
		523 (478 à 571)	523 (478 à 571)
Rats	Par voie orale, intraveineuse, intrapéritonéale	1 019 (856 à 1 214)	586 (507 à 677)
		325 (302 à 349)	325 (302 à 349)
		401 (347 à 465)	401 (347 à 465)

Les effets toxiques observés chez les animaux comprenaient les suivants : couleur jaunâtre de l'urine, perte de poids corporel, apathie, diarrhée, perte de sang dans les selles, érosions gastro-intestinales, ulcération des muqueuses et nécrose papillaire rénale.

### Toxicité chronique

**Rats (80 semaines) :** Le ténoxicam a été administré par voie orale à des rats (35/sexe/groupe) à des doses quotidiennes de 0, 1, 3 et 6 mg/kg/jour. En raison de l'augmentation continue des taux plasmatiques et des effets secondaires associés, l'administration a été suspendue dans tous les groupes de la semaine 39 à la semaine 44. La dose de 1 mg/kg/jour a été bien tolérée. À la dose de 3 mg/kg/jour, certaines femelles ont présenté des érosions aux muqueuses gastro-intestinales et une nécrose papillaire rénale. La dose de 6 mg/kg/jour a causé des érosions gastro-intestinales et une nécrose papillaire. Les rats de ce groupe ont dû être sacrifiés après 52 semaines, puisqu'elles présentaient une ulcération gastro-intestinale et une nécrose papillaire rénale.

**Babouins (12 mois) :** Des groupes de 4 babouins/sexe/groupe ont reçu du ténoxicam par voie orale à des doses de 1, 4 et 20 mg/kg/jour. En raison d'un effet indésirable sur la croissance, l'administration du médicament a été suspendue dans le groupe recevant 20 mg/kg/jour de la semaine 24 à la semaine 28.

La dose de 1 mg/kg/jour a été bien tolérée. La présence de sang occulte a été détectée chez un babouin recevant la dose de 4 mg/kg/jour. La dose de 20 mg/kg/jour a entraîné une légère diminution du taux de croissance et de la consommation d'aliments, une perte de sang persistante et une légère diminution du nombre de globules rouges. L'un des babouins a présenté des antécédents répétés d'infections gastro-intestinales à *Campylobacter* et a été sacrifié.

**Cancérogénicité :** La cancérogénicité du ténoxicam a été étudiée chez des souris (51/sexe/groupe) à des doses de 0, 1, 3 ou 5 mg/kg/jour pendant 80 semaines consécutives, ainsi que chez des rats (50/sexe/groupe) à des doses de 0, 1, 3 et 6 mg/kg/jour pendant 104 semaines. Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé.

**Génotoxicité :** Le ténoxicam n'a présenté aucun potentiel mutagène dans le cadre d'épreuves menées sur trois systèmes bactériens et quatre systèmes de cellules eukaryotiques.

**Toxicologie de la reproduction et du développement :** Des rats mâles et femelles ont reçu 0, 2, 4 ou 8 mg de ténoxicam par jour. Les mâles ont reçu le médicament pendant au moins 63 jours avant l'accouplement. Les femelles l'ont reçu sur une période commençant 14 jours avant l'accouplement et allant jusqu'à 7 jours après. Le médicament n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles.

À la dose élevée (8 mg), on a observé une diminution significative du nombre de corps jaunes et d'implantations, ce qui a entraîné un plus faible nombre de fœtus vivants.

### ÉTUDES DE TÉRATOLOGIE

**Souris :** Des groupes de souris femelles ont reçu 0, 1, 2, 4 ou 8 mg/kg de ténoxicam par voie orale une fois par jour du jour 6 au jour 15 de la gestation. Aucun effet indésirable lié au médicament n'a été observé chez les fœtus ou les nouveau-nés. Le comportement fonctionnel des souris F1 n'a pas été altéré.

Rats : Des groupes de rates ont reçu 0, 1, 2, 4, 8 ou 12 mg/kg/jour de ténoxycam par voie orale. Les doses ont été administrées du jour 7 au jour 17 de la gestation. Un taux de mortalité plus élevé a été observé chez les rates ayant reçu 8 (27 %) ou 12 mg/kg/jour (65 %).

Toutes les rates décédées ont présenté une péritonite totale accompagnée de lésions gastriques caractéristiques des AINS et une hémorragie utérine. Des lésions gastro-intestinales liées au médicament ont également été observées chez les rates qui ont mis bas naturellement dans le groupe recevant 8 mg/kg/jour.

Aucun effet tératogène n'a été observé et le médicament n'a eu aucun effet sur le comportement fonctionnel des rats F1.

Lapins : Les groupes de lapines ont reçu 0, 2, 4, 8, 16 ou 32 mg/kg/jour de ténoxycam par voie orale du jour 6 au jour 18 de la gestation. Le nombre de résorptions a augmenté de façon significative dans le groupe ayant reçu la dose élevée. Le ténoxycam n'a eu aucun effet tératogène aux doses évaluées.

**Toxicité juvénile** : Des groupes de 20 rates ont reçu 0, 0,25, 0,5, 1,0 ou 2 mg/kg/jour de ténoxycam par voie orale du jour 18 de la gestation jusqu'à l'allaitement. Tous les animaux ont présenté une prolongation significative de la gestation liée à la dose. La viabilité néonatale a diminué en fonction de la dose aux doses de 0,5 mg/kg/jour ou plus.

Le ténoxycam à des doses de 2 mg/kg/jour ou moins n'a eu aucun effet sur la capacité de reproduction ou le comportement fonctionnel des rates.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

### VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

#### TENOXICAM

##### Comprimés de ténoxicam

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **TENOXICAM**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **TENOXICAM**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris TENOXICAM, peuvent causer des effets secondaires graves qui, dans certains cas, risquent d'entraîner la mort, comme les suivants :
  - Ulcères d'estomac
  - Perforation gastro-intestinale (un trou dans la paroi de l'estomac ou des intestins)
  - Saignements gastro-intestinaux (des saignements n'importe où dans le tractus gastro-intestinal, entre la bouche et l'anus)
- Arrêtez immédiatement de prendre ce médicament si vous présentez une perforation gastro-intestinale ou des saignements gastro-intestinaux. Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement. Ces effets secondaires peuvent apparaître soudainement et à tout moment durant votre traitement. Les signes et symptômes de ces effets secondaires sont énumérés dans l'encadré « Effets secondaires graves et mesures à prendre », qui se trouve plus loin dans le présent feuillet.
- **Grossesse :**  
**NE** prenez **PAS** TENOXICAM si vous êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard). Si vous êtes enceinte et à un stade précoce de votre grossesse (moins de 28 semaines), ne prenez TENOXICAM que si votre médecin vous le demande. Des médicaments comme TENOXICAM peuvent causer des effets nocifs sur vous et votre bébé. Votre médecin devra surveiller de près votre santé et celle de votre bébé (y compris votre volume de liquide amniotique) s'il prescrit TENOXICAM pendant cette période.

#### Pourquoi TENOXICAM est-il utilisé?

- TENOXICAM est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il sert à soulager des symptômes (p. ex. inflammation, enflure, fièvre, raideur et douleur articulaire) qui sont souvent causés par certains types d'arthrite.
- TENOXICAM n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 16 ans.

- On vous a prescrit TENOXICAM. Il ne doit pas être administré à d'autres personnes ou utilisé pour traiter d'autres problèmes, à moins d'indication contraire de votre médecin.

### **Comment TENOXICAM agit-il?**

- TENOXICAM agit en interférant avec la production de composés dans l'organisme qui causent de la douleur et de l'inflammation.

### **Quels sont les ingrédients de TENOXICAM?**

Ingrédient médicinal : Ténoxicam

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

### **TENOXICAM est offert dans les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : 20 mg

### **N'utilisez pas TENOXICAM si :**

- vous êtes allergique au ténoxicam ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ce médicament;
- vous avez des antécédents de problèmes d'estomac;
- vous avez présenté des réactions inhabituelles ou allergiques avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des produits associés à l'acide acétylsalicylique (AAS);
- vous êtes une personne âgée et vous subirez une anesthésie ou une intervention chirurgicale;
- vous avez des antécédents de maladie rénale ou un risque accru de saignements;
- vous êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard).

### **Afin d'éviter de présenter des effets secondaires et de vous assurer d'utiliser ce médicament de façon adéquate, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre TENOXICAM. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez des antécédents d'ulcère ou de saignement de l'estomac;
- vous avez des antécédents de maladie du foie ou des reins;
- vous prenez actuellement des médicaments pour soulager vos symptômes d'arthrite;
- vous présentez un œdème (augmentation de la rétention d'eau dans les tissus);
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
- vous souffrez d'hypertension;
- vous êtes atteint de diabète;
- vous prenez des antihypertenseurs comme des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques;
- vous avez des problèmes sanguins;

- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous devenez enceinte pendant que vous prenez TENOXICAM;
- vous allaitez;
- vous êtes affaibli.

**Autres mises en garde à connaître :**

Si vous consultez un médecin, un dentiste ou un pharmacien, dites-lui que vous prenez ce médicament.

**Allaitement :** Vous ne devez pas prendre TENOXICAM si vous allaitez. On ignore si TENOXICAM peut passer dans le lait maternel.

**Réactions cutanées graves :** Dans de rares cas, les réactions cutanées graves ou potentiellement mortelles énumérées ci-dessous ont été signalées avec certains AINS, y compris TENOXICAM.

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS)
- Syndrome de Steven-Johnson (SJS)
- Nécrolyse épidermique toxique (NET)
- Dermatite exfoliatrice
- Érythème polymorphe

Vous pourriez être plus susceptible de présenter une réaction cutanée grave, en général durant le premier mois du traitement. Arrêtez de prendre TENOXICAM et communiquez **immédiatement** avec votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants à n'importe quel moment de votre traitement par TENOXICAM :

- Fièvre
- Éruption cutanée grave
- Cloques ou peau qui pèle
- Enflure du visage
- Enflure des glandes lymphatiques
- Symptômes semblables à ceux de la grippe
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
- Essoufflement
- Enflure des jambes
- Toux sèche
- Douleur ou malaise à la poitrine
- Sensation de soif
- Miction (action d'uriner) moins fréquente, moins d'urine ou urine foncée

**Infection :** TENOXICAM peut masquer les signes habituels d'une infection.

**Vision :** Une vision trouble et/ou réduite a été signalée avec certains AINS, y compris TENOXICAM. Arrêtez de prendre TENOXICAM si vous présentez une vision trouble ou une baisse de la vision et consultez immédiatement un médecin.

**Réactions allergiques :** Des réactions allergiques se sont produites lors du traitement par TENOXICAM. Arrêtez immédiatement de prendre ce médicament si vous présentez des symptômes de réactions allergiques, notamment des éruptions cutanées, des difficultés respiratoires, une respiration sifflante (bronchospasme) et une anaphylaxie.

**Conduite automobile et utilisation de machines :** Donnez-vous le temps de voir comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie. Vous pouvez avoir une vision trouble ou réduite, des étourdissements ou de la somnolence.

**Patients âgés :** Les patients âgés peuvent présenter un risque plus élevé de certains effets secondaires.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

**Les produits suivants peuvent interagir avec TENOXICAM :**

- Acide acétylsalicylique ou autres AINS (utilisés contre l'inflammation, la douleur et la fièvre)
- Anticoagulants (utilisés pour arrêter la coagulation du sang)
- Antidiabétiques oraux (sulfonylurées)
- Phénytoïne (utilisée pour traiter les crises convulsives/l'épilepsie)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections)
- Diurétiques (médicaments qui aident à éliminer l'eau) comme l'hydrochlorothiazide ou le furosémide pour traiter l'hypertension
- Bêtabloquants pour traiter l'hypertension
- Digoxine (pour traiter les troubles cardiaques)
- Antiacides comme l'hydroxyde d'aluminium et l'hydroxyde de magnésium (utilisés pour traiter des affections telles que l'indigestion et les brûlures d'estomac)
- Cholestyramine (utilisée pour traiter un taux de cholestérol élevé)
- Lithium (utilisé pour traiter les troubles de santé mentale)
- Méthotrexate (utilisé pour traiter les problèmes cutanés, l'arthrite ou le cancer)

**Comment prendre TENOXICAM?**

- Prenez TENOXICAM conformément aux directives de votre médecin. Si vous avez des questions, adressez-vous à votre professionnel de la santé.
- Ne dépassez pas la quantité prescrite ou ne prenez pas ce médicament plus souvent ou plus longtemps que ne l'a prescrit votre médecin.
- Prenez ce médicament immédiatement après un repas ou avec de la nourriture pour réduire le risque de maux d'estomac. Si des maux d'estomac (nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, diarrhée ou indigestion) se produisent et persistent, consultez votre médecin.
- Vous devez prendre votre dose à la même heure chaque jour.
- Si vous n'obtenez aucun soulagement ou si un problème survient, parlez-en à votre médecin.

**REMARQUE :** Si des maux d'estomac (nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, diarrhée ou indigestion) se produisent et persistent, consultez votre médecin.

**Posologie habituelle :**

Adultes : La posologie habituelle est de 1 comprimé (20 mg) par jour.

Votre professionnel de la santé peut réduire votre dose.

**Surdosage :**

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de TENOXICAM (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre TENOXICAM, prenez-le dès que vous vous en apercevez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée.

**Quels sont les effets secondaires possibles de TENOXICAM?**

Les effets secondaires possibles de TENOXICAM ne sont pas tous énumérés ci-dessous. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent les suivants :

- Nausées/vomissements
- Indigestion/brûlures d'estomac
- Douleur abdominale
- Sécheresse de la bouche
- Constipation
- Difficulté à uriner
- Étourdissements
- Somnolence
- Fatigue
- Transpiration inhabituelle
- Difficulté à dormir

TENOXICAM peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Saignements gastro-intestinaux (GI) (saignements n'importe où dans le tractus gastro-intestinal, entre la bouche et l'anus) :</b> (saignements dans l'œsophage, l'estomac ou la première partie de l'intestin grêle) : présence de sang dans le vomi, selles noires goudronneuses, présence de sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, faible tension artérielle, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements; (saignements dans le gros intestin, le rectum) : présence de sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, tension artérielle basse, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements			√
<b>Troubles liés au système nerveux :</b> malaise général, fourmillements ou engourdissement des mains ou des pieds, nervosité	√		
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Réactions allergiques :</b> éruptions cutanées; urticaire; démangeaisons; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge qui peuvent causer une difficulté à avaler ou à respirer			√
<b>Perforation gastro-intestinale (un trou dans la paroi de l'estomac ou des intestins) :</b> douleurs abdominales graves et sensibilité, nausées, vomissements, frissons ou fièvre			√
<b>Ulcère gastrique ou duodéal :</b> douleur et inconfort (indigestion) ressentis entre le nombril et le sternum, vomissements de sang, selles sanglantes ou noires goudronneuses			√
<b>Troubles cardiaques :</b> rythme cardiaque rapide ou irrégulier, hypertension		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<b>Troubles rénaux</b> : présence de sang dans l'urine			√
<b>INCONNU</b>			
<b>Troubles de santé mentale</b> : confusion		√	
<b>Photosensibilité</b> : sensibilité accrue de la peau au soleil (rougeur, démangeaisons, enflure, ampoules)	√		
<b>Troubles sanguins</b> : Diminution du nombre de globules rouges : fatigue, maux de tête, essoufflement pendant l'exercice, étourdissements et pâleur  Nombre insuffisant de globules blancs : infections fréquentes accompagnées de symptômes (p. ex. fièvre, frissons importants, maux de gorge ou ulcères buccaux) Faible nombre de plaquettes : tendance aux saignements ou aux ecchymoses (bleus) plus que d'habitude			√
<b>Troubles respiratoires</b> : bronchospasme (essoufflement, oppression thoracique, respiration sifflante ou toux)			√
<b>Troubles hépatiques</b> : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
<b>Troubles liés aux yeux, aux oreilles, au nez et à la gorge</b> : vision anormale; bourdonnement, tintements ou autres bruits persistants dans les oreilles; surdité; saignements du nez		√	
<b>RARE</b>			
<b>Réactions cutanées graves</b> : fièvre, éruptions cutanées graves, enflure des glandes lymphatiques, symptômes semblables à ceux de la grippe, ampoules et peau qui pèle pouvant commencer à l'intérieur et autour de			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales et se propager à d'autres parties du corps, enflure du visage et/ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif, miction (action d'uriner) moins fréquente, moins d'urine ou urine foncée			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

Conserver à la température ambiante entre 15 et 30 °C.

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour de plus amples renseignements au sujet de TENOXICAM :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé.

Celle-ci renferme également les renseignements sur le médicament destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou sur le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>) ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par APOTEX INC., 150 Signet Drive, Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 14 septembre 2021