ANSM - Mis à jour le : 16/09/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYCLADOL 20 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Complexe piroxicam-bêta cyclodextrine..... 191,2 mg
Quantité correspondant à piroxicam base..... 20,0 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : lactose (soit 102,8 mg/comprimé).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé hexagonal jaune pâle, avec barre de sécabilité sur une face. Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CYCLADOL 20 mg, comprimé sécable est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. En raison de son profil de tolérance (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4), le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de première intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué.

La décision de prescrire une spécialité contenant du piroxicam doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La prescription de spécialités contenant du piroxicam doit être initiée par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives.

Ce médicament est réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans.

La dose journalière maximale recommandée est de 20 mg, soit une administration par jour.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose nécessaire au soulagement des symptômes la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte. Le bénéfice et la sécurité d'emploi du traitement doivent être réévalués dans les 14 jours.

Si la poursuite du traitement s'avère nécessaire, ce dernier devra être accompagné de réévaluations fréquentes.

Dans la mesure où le piroxicam a été associé à une augmentation du risque de complications gastro-intestinales, la possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée, en particulier pour les patients âgés.

Sujet âgé

Chez les patients âgés, l'administration de piroxicam doit être prudente (voir rubriques 4.3 et 4.4). Il est recommandé d'initier le traitement par la moitié de la dose recommandée chez l'adulte, soit un demi-comprimé (10 mg). La dose sera ensuite ajustée en fonction de l'état clinique du patient. L'association d'un traitement protecteur de la muqueuse gastrique est fortement recommandée (voir ci-dessus).

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 15 ans (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé est à avaler tel quel, au cours d'un repas, avec un grand verre d'eau.

Si une demi-dose est prescrite au patient, le comprimé doit être divisé en deux en le plaçant sur une surface plane, la barre de sécabilité vers le haut, avant d'appuyer doucement avec le pouce pour casser le comprimé en deux parties égales.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- antécédents d'asthme déclenché par la prise de piroxicam ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine,
- antécédents de réactions médicamenteuses allergiques graves de tout type, en particulier réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell),
- antécédents d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale,
- patients présentant des antécédents de troubles gastro-intestinaux prédisposant à des troubles hémorragiques tels que rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, cancers gastro-intestinaux ou diverticulite,
- patients présentant un ulcère peptique évolutif, un trouble gastro-intestinal inflammatoire ou une hémorragie gastro-intestinale,
- insuffisance hépato-cellulaire sévère,

- insuffisance cardiaque sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- enfants de moins de 15 ans.
- grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6),

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale
CYCLADOL 20 mg, comprimé sécable expose à un risque de mort fœtale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).
Effets chez l'enfant à naitre
CYCLADOL 20 mg, comprimé sécable expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. Voir rubrique 4.6).
CYCLADOL 20 mg, comprimé sécable est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).
En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), CYCLADOL 20 mg, comprimé sécable ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

Mises en garde spéciales

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et les paragraphes « Manifestations gastro-intestinales » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous). Le bénéfice clinique et la sécurité d'emploi doivent faire l'objet d'une réévaluation périodique. Le traitement devra être immédiatement arrêté dès les premiers signes de réactions cutanées ou d'événements gastro-intestinaux symptomatiques.

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de ce médicament peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

En raison d'interactions avec le métabolisme de l'acide arachidonique, le médicament peut induire des crises de bronchospasmes et possiblement un choc et d'autres réactions allergiques chez les patients asthmatiques ou prédisposés.

Le piroxicam, comme les autres AINS, diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement ; cet aspect doit être pris en compte lors des prélèvements sanguins et nécessite une vigilance accrue en cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

Manifestations gastro-intestinales (GI) : risque d'ulcères, d'hémorragies et de perforations GI.

Les AINS, y compris le piroxicam, peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux graves notamment des hémorragies, ulcérations et perforations de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, certaines d'entre elles pouvant être fatales. Ces événements indésirables graves peuvent se produire à tout moment, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte,

chez tous les patients traités par des AINS.

Qu'il soit de courte ou de longue durée, tout traitement par AINS entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables GI graves. Des études observationnelles ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS.

Les patients présentant des facteurs de risque pour les effets indésirables GI graves ne doivent être traités par piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice / risque (voir rubrique 4.3 et ci-dessous).

La possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée (voir rubrique 4.2).

Complications GI graves - Identification des sujets à risque

L'incidence des complications GI graves augmente avec l'âge. Au-delà de 70 ans, il existe un risque élevé de complications. Une administration chez des patients âgés de plus de 80 ans doit être évitée.

Les patients recevant des traitements associés, tels que les corticoïdes administrés par voie orale, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique à faible dose, encourent un risque accru de complications GI graves (voir ci-dessous et la rubrique 4.5). Comme avec les autres AINS, l'utilisation du piroxicam en association avec un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients à risque.

La vigilance est de rigueur pour les patients et les médecins de façon à détecter d'éventuels signes et symptômes d'ulcère et/ou d'hémorragie digestive au cours du traitement par piroxicam. Il convient de demander aux patients de signaler tout symptôme abdominal nouveau ou inhabituel pendant le traitement. Si une complication gastro-intestinale est suspectée au cours du traitement, le piroxicam doit être immédiatement interrompu. Une évaluation clinique complémentaire ainsi qu'une alternative thérapeutique doivent être envisagées.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le piroxicam.

Les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le piroxicam qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice / risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et nécrolyse

épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportées lors de traitement par le piroxicam (voir rubrique 4.8). Des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de réactions cutanées graves par rapport aux autres AINS non dérivés des oxicams. Les patients doivent être avertis des signes et symptômes de ces syndromes et doivent être surveillés étroitement pour les réactions cutanées. L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par piroxicam doit être arrêté dès l'apparition de symptômes ou signes du Syndrome de Stevens-Johnson ou du Syndrome de Lyell (par exemple un rash cutané d'apparition progressive souvent associé à une réaction bulleuse ou à des lésions des muqueuses).

La prise en charge efficace du syndrome de Stevens-Johnson et d'une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) est liée au diagnostic précoce et à l'arrêt immédiat de tout médicament suspect. L'arrêt précoce du médicament est associé à un meilleur pronostic.

Si un patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) lors de l'utilisation de piroxicam, celui-ci ne doit être réinstauré chez ce patient à aucun moment.

Des cas d'érythème pigmenté fixe (FDE) ont été rapportés avec le piroxicam.

Le piroxicam ne doit pas être réintroduit chez les patients présentant des antécédents de FDE liée au piroxicam. Une réactivité croisée potentielle pourrait survenir avec d'autres oxicams.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire (voir rubrique 4.3).

En début de traitement, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydro-sodée

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire en début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).

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

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non-rupture du follicule De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

Précautions d'emploi

Ce médicament existe sous d'autres formes pharmaceutiques qui peuvent être plus adaptées.

La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Excipients à effet notoire

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Risque lié à l'hyperkaliémie

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

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

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

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

Associations déconseillées

+ Autres AINS

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Acide acétylsalicylique

Aux doses anti-inflammatoires (>=1 g par prise et/ou >=3g par jour)

Aux doses antalgiques ou antipyrétiques (>=500 mg par prise et/ou 3 g par jour).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l’anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l’association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.

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

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

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

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium à l'initiation du traitement, pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

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

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml / min et 80 ml /min)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Ciclosporine, tacrolimus

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+ Diurétiques

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

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine

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

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Ténofovir Disoproxil

Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées d'AINS ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale.

En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

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

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Gluco-corticoïdes administrés par voie orale (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

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

+ Antiagrégants plaquettaires

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

+Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

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

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

Augmentation du risque hémorragique.

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)

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

+ Deferasirox

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Pentoxifylline

Majoration du risque hémorragique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de CYCLADOL 20 mg, comprimé sécable, même ponctuelle, est **contre-indiquée**. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du fœtus et/ou du nouveau-né.
Sauf nécessité absolue, CYCLADOL 20 mg, comprimé sécable ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
En cas de prise à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du fœtus pourrait s'avérer nécessaire.
En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par CYCLADOL 20 mg, comprimé sécable doit être interrompu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1er trimestre de grossesse est associé à une augmentation du risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire fœtale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1er trimestre. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-fœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque d'atteinte fonctionnelle rénale :

- *In utero* (mise en route de la diurèse fœtale): un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.

- *A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.*

- A partir de la 20ème semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque de **constriction du canal artériel** (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24ème semaine d'aménorrhée :

Le risque de **toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

Allaitement

Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut altérer la fertilité féminine ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

Cycladol 20 mg, comprimé sécable a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, somnolence et vision floue.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d’emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par système d’organe et par fréquence de survenue.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d’organes	Réaction indésirable	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Fréquent
	Anémie hémolytique, thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie, aplasie médullaire	Rare
Affections du système immunitaire	Maladie sérique, anaphylaxie	Rare
Affections psychiatriques	Etat confusionnel, troubles de l’humeur	Indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Somnolence	Peu fréquent
	Méningite aseptique	Indéterminée
Affections oculaires	Vision floue	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige, acouphènes	Fréquent
	Trouble de l’audition	Indéterminée
Affections vasculaires	Hypertension artérielle, vascularite	Indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme, épistaxis	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, gêne ou douleur épigastrique, flatulences, nausées, vomissements, dyspepsie	Fréquent
	Stomatite	Peu fréquent

Hémorragie gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale, mélaena, hématémèse, ulcère peptique, pancréatite	Indéterminée	
Affections hépatobiliaires	Ictère, hépatite*	Indéterminée
	Éruption cutanée, prurit	Fréquent
	Réaction de photosensibilité, urticaire, angio-œdème, purpura non-thrombocytopénique.	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions indésirables cutanées sévères : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Alopécie, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, Syndrome DRESS (voir rubrique 4.4)	Indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Néphrite interstitielle, nécrose papillaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, œdème	Rare
	Rétention hydrosodée, hyperkaliémie	Indéterminée
Investigations	Augmentation des transaminases, augmentation de la bilirubine, positivité des anticorps antinucléaires, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, augmentation réversible du taux d'urée dans le sang, augmentation de la créatininémie, allongement du temps de saignement, diminution de l'agrégabilité plaquettaire	Indéterminée

* Une atteinte hépatique plus sévère (ictère, hépatite grave ou fatale) a exceptionnellement été rapportée avec le piroxicam. Si des anomalies de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent ou s'il survient des signes cliniques d'insuffisance hépatique ou des manifestations générales (éosinophilie, rash), le piroxicam doit être arrêté.

Des réactions d'hypersensibilité de type œdème de Quincke ont également été rapportées en association au traitement par le piroxicam.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus

du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

En cas de surdosage au piroxicam, un traitement de soutien et symptomatique est nécessaire.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien, Antirhumatismal (M : système locomoteur), code ATC : M01AC01.

CYCLADOL est un complexe de piroxicam-bêta-cyclodextrine. Le piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams.

Il possède les propriétés suivantes :

- antalgique,
- antipyrétique,
- anti-inflammatoire,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

CYCLADOL est un complexe de piroxicam-bêta-cyclodextrine. Ce complexe est rapidement dissocié. Le piroxicam libéré est immédiatement absorbé. La bêta-cyclodextrine reste dans le tube digestif et le glucose, qui résulte de sa dégradation dans l'intestin, est absorbé par le côlon.

La forme comprimé et la forme poudre pour suspension buvable sont bioéquivalentes.

La pharmacocinétique du piroxicam est linéaire. Diverses études ont montré l'absence de modification de la pharmacocinétique du piroxicam en fonction de l'âge.

Absorption

Après administration par voie orale, le complexe piroxicam bêta-cyclodextrine est rapidement dissocié:

- la vitesse de dissolution du complexe piroxicam bêta-cyclodextrine est supérieure à celle du piroxicam,

- le piroxicam libéré à partir du complexe piroxicam bêta-cyclodextrine est rapidement absorbé (demi-vie de résorption = 15 minutes).

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

Distribution

Demi-vie d'élimination: environ 50 heures.

La fixation aux protéines plasmatiques est importante: de l'ordre de 99 pour cent.

Le piroxicam traverse rapidement la membrane synoviale; les taux synoviaux sont, en moyenne, de 45 à 50 pour cent des taux sanguins.

La liaison aux protéines du liquide synovial est la même que la liaison aux protéines plasmatiques.

Une étude préliminaire a montré que le piroxicam est présent dans le lait maternel (environ 1 à 3 % des taux plasmatiques).

Biotransformation – Élimination

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

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

Une des voies métaboliques importantes est l'hydroxylation du noyau pyridine de la chaîne latérale du piroxicam, suivie d'une glycuro conjugaison et d'élimination urinaire.

Les taux sériques contrôlés après un an d'administration orale continue de 20 mg/jour de piroxicam sont équivalents à ceux de l'état d'équilibre primitivement atteint.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, polyvidone réticulée, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 15, 16 ou 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVDC/PVC)

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

CHIESI SAS
17 AVENUE DE L’EUROPE
92270 BOIS COLOMBES

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 336 092 8 3 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVDC/PVC).
- 34009 336 093 4 4 : 16 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVDC/PVC).
- 34009 336 094 0 5 : 15 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVDC/PVC).
- 34009 336 095 7 3 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVDC/PVC).

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.
Liste I