

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aceclofenac EG 100 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'acéclofénac.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.  
Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes, de 8 mm de diamètre.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Aceclofenac EG est indiqué pour soulager la douleur et l'inflammation dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante chez l'adulte.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

##### *Adultes*

La dose recommandée est de 200 mg par jour en deux prises, soit un comprimé de 100 mg matin et soir.

##### *Population pédiatrique*

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'utilisation d'Acceclofenac EG chez les enfants; par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants.

##### *Patients âgés*

Les patients âgés, plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, cardiovasculaire ou hépatique et de recevoir des médicaments concomitants, ont un risque accru de développer des conséquences graves des effets indésirables. Si l'administration d'un AINS est considérée indispensable, il faut prendre des précautions dans le traitement des patients âgés et il faut utiliser la plus faible dose efficace pendant la plus courte période possible. Le patient doit être régulièrement contrôlé afin de détecter toute hémorragie gastro-intestinale au cours du traitement par AINS.

Les propriétés pharmacocinétiques d'Acceclofenac EG n'étant pas modifiées chez les patients âgés, aucune modification de dose ou de la fréquence d'administration ne s'impose.

##### *Patients présentant une insuffisance rénale*

Aucune donnée n'indique qu'il soit nécessaire de modifier la posologie d'Acceclofenac EG chez les patients présentant une insuffisance rénale légère; toutefois, comme avec les autres AINS, il convient de faire preuve de prudence (voir rubrique 4.4).

##### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Certaines données indiquent que la posologie d'Acéclofenac EG doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique; il est suggéré d'utiliser une dose quotidienne initiale de 100 mg.

#### Mode d'administration

Acéclofenac EG est administré par voie orale, à avaler entiers avec une quantité suffisante de liquide. Ils seront pris de préférence pendant ou après le repas. Lors de l'administration d'Acéclofenac EG à des volontaires sains à jeun et en postprandial, seule la vitesse de l'absorption de l'acéclofénac a été modifiée, mais pas son ampleur.

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou patients chez lesquels l'acide acétylsalicylique ou les AINS provoquent des crises d'asthme, une rhinite aiguë ou une urticaire ou les personnes qui sont hypersensibles à ces médicaments.
- Patients présentant des antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinales liées à un traitement antérieur par AINS, des hémorragies/ulcères gastroduodénaux actifs ou des récurrences d'hémorragies/ulcères gastroduodénaux (au moins deux épisodes distincts d'hémorragies ou d'ulcérations confirmées).
- Patients présentant des hémorragies actives ou de troubles hémorragiques.
- Patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).
- Patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.
- Acéclofenac EG est contre-indiqué pendant la grossesse, en particulier durant le dernier trimestre de la grossesse, chez les femmes qui essaient d'être enceinte et en cas d'allaitement, sauf si le traitement est impératif. La plus faible dose efficace doit être utilisée (voir rubrique 4.6).

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les effets indésirables peuvent être réduits au minimum en utilisant la plus faible dose efficace pendant la plus courte période nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.2 et risques GI et cardiovasculaires ci-dessous).

Il convient d'éviter toute utilisation d'Acéclofenac EG en association avec des AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (voir rubrique 4.5).

##### *Patients âgés:*

Les patients âgés présentent plus fréquemment des effets indésirables aux AINS, en particulier des hémorragies et des perforations gastro-intestinales, susceptibles d'avoir une issue fatale (voir rubrique 4.2).

##### *Affections respiratoires:*

La prudence s'impose en cas d'administration d'acéclofénac chez des patients souffrant d'asthme bronchique ou ayant des antécédents de cette affection, car les AINS ont été décrits comme déclenchant la survenue d'un bronchospasme chez ces patients.

##### *Insuffisance rénale:*

L'administration d'un AINS peut provoquer une réduction dose-dépendante de la formation de prostaglandines et précipiter la survenue d'une insuffisance rénale.

L'importance des prostaglandines dans le maintien du flux sanguin rénal doit être prise en compte chez les patients présentant des troubles de la fonction cardiaque ou rénale, une dysfonction hépatique, ainsi que chez les patients traités par diurétiques ou venant de subir une chirurgie majeure, ou toute autre cause d'hypovolémie, et chez les patients âgés. Les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée doivent être tenus sous surveillance, étant donné que l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et de surveiller régulièrement la fonction rénale. Les effets sur la fonction rénale sont généralement réversibles à l'arrêt d'Acéclofenac EG.

*Insuffisance hépatique:*

Une surveillance médicale étroite est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, commençant le traitement par 100 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2). Si les tests de la fonction hépatique continuent à présenter des résultats anormaux ou indiquent une détérioration, si des signes ou symptômes cliniques évoquant une maladie hépatique se développent ou si d'autres manifestations surviennent (éosinophilie, éruption cutanée), la prise d'Acéclofenac EG doit être arrêtée. Une hépatite peut survenir sans symptômes prodromiques, il est donc recommandé d'établir des contrôles trimestriels de la fonction hépatique dans les traitements à long terme.

L'utilisation d'Acéclofenac EG chez des patients atteints de porphyrie hépatique peut déclencher une crise.

*Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires:*

Une surveillance et des conseils appropriés doivent être assurés aux patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère (NYHA-I), car des cas de rétention hydrique et d'œdème ont été rapportés lors de traitements par AINS.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (NYHA classe I) et les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par l'acéclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs.

Les risques cardiovasculaires associés à la prise de l'acéclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement.

L'acéclofénac doit également être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients ayant des antécédents d'hémorragies cérébrovasculaires.

*Effets gastro-intestinaux:*

Une surveillance médicale étroite est nécessaire chez les patients présentant l'une des affections suivantes, car celles-ci peuvent être exacerbées (voir rubrique 4.8):

- des symptômes suggérant des troubles gastro-intestinaux, impliquant le tractus gastro-intestinal haut ou bas
- des antécédents suggérant une ulcération gastro-intestinale, une hémorragie ou une perforation
- une colite ulcéreuse
- une maladie de Crohn
- des anomalies hématologiques

Avec tous les AINS, on a rapporté la survenue d'une hémorragie, d'une ulcération ou d'une perforation gastro-intestinale potentiellement fatale, pouvant survenir à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents d'affections gastro-intestinales sévères.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose d'AINS utilisée chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être instauré à la plus faible dose disponible. Un traitement combiné à base d'agents protecteurs (p. ex., misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé chez ces patients, tout comme chez les patients nécessitant un traitement concomitant par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes oraux, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale chez un patient recevant de l'acéclofénac, le traitement doit être arrêté.

*Lupus érythémateux disséminé (LED) et connectivite mixte:*

Les patients atteints d'un lupus érythémateux disséminé (LED) et de connectivites mixtes peuvent être exposés à un risque accru de méningite aseptique (voir rubrique 4.8).

*Réactions cutanées:*

De très rares cas (moins de 1 cas pour 10000 patients) de réactions cutanées sévères, dont certaines à issue fatale, ont été rapportés lors de l'utilisation d'AINS; ces réactions incluaient la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (voir rubrique 4.8). Le risque que les patients développent ce type de réactions semble le plus élevé en début de traitement: ces effets apparaissent dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Arrêter le traitement par Aceclofenac EG dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Exceptionnellement, une varicelle peut déclencher des complications sévères des infections au niveau de la peau et des tissus mous. A ce jour, il est impossible d'exclure toute responsabilité des AINS dans l'aggravation de ces infections. Il est donc conseillé d'éviter l'utilisation d'acéclofénac en cas de varicelle.

*Réactions d'hypersensibilité:*

Comme avec d'autres AINS, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent également survenir sans exposition préalable au médicament.

*Au niveau hématologique:*

Aceclofenac EG peut inhiber de manière réversible l'agrégation plaquettaire (voir rubrique 4.5).

L'acéclofénac doit être évité chez les patients ayant développé une anémie, une agranulocytose ou une thrombocytopénie secondaires à la prise d'un AINS ou du métamizole.

*Traitement à long terme:*

Par mesure de précaution, tous les patients recevant des AINS doivent faire l'objet d'une surveillance, notamment pour détecter une éventuelle insuffisance rénale, une insuffisance hépatique (une élévation des enzymes hépatiques est possible) et pour contrôler la formule sanguine.

## **Excipients**

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

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

*Autres analgésiques, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2:*

Eviter l'utilisation concomitante de deux AINS ou plus (dont l'acide acétylsalicylique), car le risque d'effets indésirables pourrait être majoré (voir rubrique 4.4).

*Antihypertenseurs:*

Diminution de l'effet antihypertenseur. Le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (p. ex., patients déshydratés ou patients âgés) lorsque des IECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont utilisés en association avec des AINS. Ce type d'association doit donc être administré avec prudence, surtout chez les patients âgés. Les patients devront être suffisamment hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique.

*Diurétiques:*

Des études sur des animaux indiquent la possibilité que l'acéclofénac, comme d'autres AINS, puisse interférer avec l'action natriurétique des diurétiques. Cette propriété peut avoir une importance clinique chez les patients hypertendus ou dont la fonction cardiaque est altérée. Diminution de l'effet diurétique. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS. Même si aucun effet tensionnel n'a été observé en cas d'administration concomitante avec du bendrofluazide, il est impossible d'exclure

toute interaction avec d'autres diurétiques. En cas d'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique, surveiller les taux sériques de potassium.

*Lithium et digoxine:*

Plusieurs AINS inhibent la clairance rénale du lithium et de la digoxine, augmentant ainsi les concentrations sériques du lithium et de la digoxine. Cette association doit être évitée, sauf lorsqu'une surveillance fréquente des taux de lithium et de la digoxine peut être effectuée.

*Méthotrexate:*

Garder à l'esprit le risque d'interaction entre les AINS et le méthotrexate, même en cas d'utilisation de faibles doses de méthotrexate, en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. S'il est nécessaire d'utiliser une thérapie combinée, surveiller la fonction rénale. La prudence est de mise lorsque des AINS et du méthotrexate sont administrés à moins de 24 heures d'intervalle, car les AINS peuvent accroître les concentrations plasmatiques du méthotrexate, ce qui induit une toxicité accrue.

*Mifépristone:*

Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant 8 à 12 jours après l'administration de la mifépristone, car ils peuvent réduire les effets de la mifépristone.

*Corticostéroïdes:*

Risque accru d'ulcérations ou d'hémorragies gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

*Anticoagulants:*

Les AINS peuvent renforcer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine (voir rubrique 4.4). Surveiller étroitement les patients recevant un traitement combiné par anticoagulant et Aceclofenac EG.

*Antibiotiques quinolones:*

Les données issues des études animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions en cas d'association avec des antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque accru de convulsions.

*Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS):*

Augmentation du risque de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).

*Ciclosporine, tacrolimus:*

L'association d'un AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus est supposée augmenter le risque de néphrotoxicité, en raison de la diminution de la synthèse des prostacyclines rénales. En cas d'association, il est important de contrôler la fonction rénale.

*Zidovudine:*

Risque accru de toxicité hématologique lorsque des AINS sont administrés en association avec la zidovudine. Des données probantes indiquent l'existence d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant à base de zidovudine et d'ibuprofène.

*Antidiabétiques:*

Des études cliniques ont révélé que le diclofénac peut être administré en association avec des antidiabétiques oraux sans influencer leur effet clinique. Cependant, des cas isolés d'effets hypoglycémiant et hyperglycémiant ont été rapportés. Dès lors, en cas d'association avec Aceclofenac EG, envisager un ajustement de la posologie des agents hypoglycémiant.

*Autres AINS:*

Un traitement concomitant par l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS peut augmenter la fréquence des effets indésirables, notamment le risque d'hémorragie GI (voir rubrique 4.4).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acéclofénac chez la femme enceinte.

#### *Premier et deuxième trimestre de grossesse*

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets délétères sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon/du fœtus. Les données émanant d'études épidémiologiques suggèrent l'existence d'un risque accru de fausse-couche, de malformation cardiaque ou de gastroschisis lorsqu'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines est utilisé en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire passait de moins de 1% à 1,5% environ. On pense que ce risque augmente avec la dose et avec la durée du traitement.

Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines s'est avérée accroître les pertes pré- et post-implantatoires ainsi que la mortalité embryonnaire et fœtale. De plus, une élévation de l'incidence de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, a été signalée chez les animaux qui avaient reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

À partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, l'utilisation d'acéclofénac peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés après le traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Dès lors, durant les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres de la grossesse, l'acéclofénac ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue. Dans le cas où l'acéclofénac est administré chez la femme souhaitant être enceinte ou au cours des 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres de grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.

Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'acéclofénac pendant plusieurs jours à partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Le traitement avec acéclofénac doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

#### *Troisième trimestre de grossesse*

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

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus);

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

- un risque d'allongement du temps de saignement, par un effet antiagrégant pouvant se manifester même à très faibles doses.
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou un allongement de la durée du travail.

Par conséquent, l'acéclofénac est contre-indiqué pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

#### Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant la sécrétion de l'acéclofénac dans le lait maternel; aucune excrétion significative de l'acéclofénac radiomarqué (14C) dans le lait de rates allaitantes n'a cependant été observée.

L'utilisation d'acéclofénac doit donc être évitée pendant la grossesse et l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

#### Fertilité

L'utilisation de l'acéclofénac, comme tous les inhibiteurs de la cyclooxygénase, peut réduire la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les femmes qui envisagent une grossesse. Chez les femmes qui présentent des difficultés à procréer ou qui passent des examens liés à une recherche d'infertilité, un arrêt du traitement par Aceclofenac EG doit être envisagé.

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

Les patients qui souffrent d'étourdissements (lipothymie, « étourdissements légers ou sévères »), de sensations vertigineuses vraies ou d'autres troubles nerveux doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines dangereuses s'ils sont traités à l'acéclofénac. Si un anti-inflammatoire non stéroïdien a déjà provoqué les mêmes effets, une prudence toute particulière est de rigueur lors de la première prise d'acéclofénac.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Effets liés à la classe rapportés avec les AINS

##### *Gastro-intestinaux:*

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastro-duodénaux, des perforations ou hémorragies gastro-intestinales peuvent survenir, en particulier chez les patients âgés (voir rubrique 4.4). Les symptômes suivants ont été rapportés après l'administration: nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsie, douleurs abdominales, méléna, hématurie, stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une colite et maladie de Crohn (voir rubrique 4.4). Moins fréquemment, des cas de gastrite ont été observés. Des cas de pancréatite ont été très rarement rapportés.

##### *Hypersensibilité:*

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après un traitement par les AINS. Ces réactions peuvent inclure (a) des réactions allergiques non spécifiques et une anaphylaxie, (b) une réaction des voies respiratoires, incluant l'asthme, une aggravation de l'asthme, le bronchospasme ou la dyspnée, ou (c) des troubles cutanés divers, notamment: éruptions cutanées de types divers, prurit, urticaire, purpura, œdème et, plus rarement, des dermatoses exfoliatives et bulleuses (notamment nécrolyse épidermique et érythème polymorphe).

##### *Au niveau cardiovasculaire et vasculaire cérébral:*

Des cas d'œdème, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont été signalés lors de traitements par AINS.

L'acéclofénac est structurellement apparenté au diclofénac et métabolisé en diclofénac. Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par l'acéclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée (voir rubriques 4.3 et 4.4 pour les contre-indications et les mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Exceptionnellement, la survenue de complications infectieuses sévères au niveau de la peau et des tissus mous a été rapportée lors d'une varicelle en cas d'association avec un traitement par AINS.

D'autres effets indésirables très rares rapportés avec les AINS:

*Au niveau rénal:*

Troubles rénaux et urinaires, néphrite interstitielle.

*Au niveau hépatique:*

Anomalies de la fonction hépatique, hépatite et ictère.

*Au niveau neurologique et de sens particuliers:*

Névrite optique, méningite aseptique (en particulier chez les patients souffrant d'affections auto-immunes préexistantes, telles qu'un lupus érythémateux disséminé, une connectivite mixte), s'accompagnant de symptômes tels que raideur du cou, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation (voir rubrique 4.4), confusion, hallucinations et somnolence.

*Au niveau hématologique:*

Agranulocytose, anémie aplasique.

*Au niveau dermatologique:*

Réactions bulleuses, incluant un syndrome de Stevens Johnson et une nécrolyse épidermique toxique (très rares). Photosensibilité.

Effets rapportés avec l'acéclofénac

Si des effets indésirables graves se produisent, le traitement par Aceclofenac EG doit être arrêté.

Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence selon la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Anémie	Dépression de la moelle osseuse, granulocytopénie, thrombocytopénie, neutropénie, anémie, hémolytique
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réaction anaphylactoïde (y compris choc anaphylactique), hypersensibilité	

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Hyperkaliémie	
<b>Affections psychiatriques</b>				Dépression, rêves anormaux, insomnies
<b>Affections du système nerveux</b>	Étourdissements			Paresthésies, tremblements, somnolence, céphalées, dysgueusie (goût anormal)
<b>Affections oculaires</b>			Troubles de la vision	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>				Vertige, acouphène
<b>Affections cardiaques</b>			Insuffisance cardiaque	Palpitations
<b>Affections vasculaires</b>			Hypertension, aggravation de l'hypertension	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, vascularite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Dyspnée	Bronchospasme, stridor
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Dyspepsie, douleur abdominale, nausées, diarrhée	Flatulence, gastrite, constipation, vomissements, ulcération buccale	Méléna, hémorragie gastro-intestinale, ulcération gastro-intestinale	Stomatite, perforation gastro-intestinale, exacerbation d'une maladie de Crohn et d'une colite ulcéreuse, hématomérose, pancréatite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques			Atteinte hépatique (y compris hépatite), ictère, augmentation du taux de phosphatase alcaline
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Prurit, éruption cutanée, dermatite, urticaire	Angioœdème	Purpura, réaction cutané-muqueuse sévère (y compris syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell)
<b>Affections musculo-</b>				Crampes dans les

<b>squelettiques et systémiques</b>				jambes
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatinine sanguine		Insuffisance rénale, syndrome néphrotique
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				Œdème, fatigue
<b>Investigations</b>				Prise de poids

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

#### **Belgique**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

### **4.9 Surdosage**

On dispose de données insuffisantes en ce qui concerne les conséquences d'un surdosage d'acéclofénac dans l'espèce humaine. Les symptômes peuvent être: nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, étourdissements, somnolence et maux de tête.

La prise en charge d'une intoxication aiguë par des AINS consiste essentiellement en des mesures symptomatiques et de soutien de complications telles qu'hypotension, défaillance rénale, convulsions, irritation gastro-intestinale et détresse respiratoire.

La prise en charge d'une intoxication aiguë à l'acéclofénac oral consiste en empêcher le plus rapidement possible la résorption après ingestion par des lavages gastriques et l'administration de charbon actif.

Des traitements plus cibles tels que diurese forcée, dialyse et hémoperfusion sont vraisemblablement dépourvus d'effet sur l'élimination des anti-inflammatoires non stéroïdiens en raison de leur important degré de liaison aux protéines et de leur métabolisation intensive.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens, dérivés de l'acide acétique et apparentés, code ATC: M01AB16.

#### Mécanisme d'action

L'acéclofénac est un agent non stéroïdien qui possède d'importantes propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.

Le mécanisme d'action de l'acéclofénac repose principalement sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et plus particulièrement une inhibition de la cyclo-oxygénase. La sélectivité de

l'inhibition de la cyclooxygénase 1 (COX1) et de la cyclo-oxygénase 2 (COX2) a été évaluée depuis 1997 dans plusieurs études et on a rapporté des résultats relativement divergents, en fonction des méthodologies utilisées.

Dans un milieu acellulaire, c'est un inhibiteur très faible aussi bien de la COX1 que de la COX2. En milieu cellulaire, par contre, où il est métabolisé en ses métabolites actifs, il s'avère induire une très forte inhibition.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale, l'acéclofénac est rapidement et complètement absorbé sous forme inchangée et sa biodisponibilité atteint presque 100%. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 1,25 à 3,00 heures après ingestion. La prise alimentaire concomitante retarde le  $T_{max}$  tandis que l'absorption n'est pas affectée.

### Distribution

L'acéclofénac est fortement lié aux protéines (> 99,7%). L'acéclofénac pénètre dans le liquide synovial, où sa concentration atteint environ 57% de la concentration plasmatique. Le volume de distribution est d'environ 25 litres. Il circule principalement sous forme de médicament inchangé.

### Biotransformation

Le principal métabolite détecté dans le plasma est le 4'-hydroxyacéclofénac. Les autres métabolites, tels que le diclofénac et le 4'-hydroxydiclofénac, qui ont également la capacité d'inhiber la cyclooxygénase, ne représentent que 20% de la dose. La 4'-hydroxylation de l'acéclofénac catalysée par le CYP 2C9 est la principale voie métabolique. La biotransformation de l'acéclofénac en diclofénac est une étape métabolique mineure chez l'homme, qui est catalysée par l'estérase hépatique, mais pas par le CYP 2C9. Elle peut être suivie d'une éventuelle 4'-hydroxylation catalysée par le CYP 2C9. Une inhibition clinique potentielle du CYP 2C9 aura donc un impact limité sur cette étape. Le polymorphisme du CYP 2C9 peut affecter la formation du métabolite 4'-hydroxyacéclofénac, qui est de loin le métabolite le plus important dans le plasma. Il est peu probable que le polymorphisme du CYP 2C9 affecte la formation du diclofénac.

### Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures. Environ deux-tiers de la dose administrée sont excrétés par voie urinaire, essentiellement sous forme d'hydroxymétabolites. Les quantités relatives des différents métabolites dans les urines (échantillon d'urine sur 12 heures) se répartissent comme suit : acéclofénac (1-6%); 4'-hydroxy-acéclofénac (74-79%), diclofénac (0-1%) et 4'-hydroxy-diclofénac (19-22%). Le dosage dans le plasma au moment  $T_{max}$  fournit les proportions suivantes : acéclofénac (58,8-74,1%); 4'-hydroxy-acéclofénac (18,4-29,8%), diclofénac (0-6,7%) et 4'-hydroxy-diclofénac (0-9,3%).

### Caractéristiques des populations particulières

Aucune modification de la pharmacocinétique de l'acéclofénac n'a été mise en évidence chez le sujet âgé.

Un retard dans l'élimination du produit a été observé en cas d'altération de la fonction hépatique suite à une dose unique d'acéclofénac.

Une étude à doses répétées de 100 mg par jour montre que les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés entre les sujets sains et ceux présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

De même, chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, il n'y a pas de différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques après une dose unique d'acéclofénac.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Comme les autres AINS, l'acéclofénac est mal toléré chez les animaux. De plus, les différences pharmacocinétiques entre les animaux et les humains rendent difficile l'évaluation du potentiel toxique de l'acéclofénac.

Les résultats des études précliniques menées avec l'acéclofénac concordent avec les résultats escomptés pour les AINS. L'organe cible principal était le tractus gastro-intestinal. Aucune observation inattendue n'a été enregistrée avec les doses maximales.

L'acéclofénac n'a été associé à aucune activité mutagène dans les trois études *in vitro* et *in vivo* menées chez la souris. Cependant, dans une étude sur des lapins, le traitement par l'acéclofénac (10 mg/kg/jour) a entraîné une série de changements morphologiques chez certains fœtus.

Les études de tératogénèse chez le rat ont été négatives et n'ont montré aucune anomalie. L'acéclofénac ne s'est avéré carcinogène ni chez la souris, ni chez le rat.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau:

Cellulose microcristalline (E460i)

Croscarmellose sodique

Copovidone

Talc (E553b)

Silice colloïdale anhydre

Distéarate de glycérol

Pelliculage Opadry O3A0280002:

HPMC 2910/hypromellose

Cellulose microcristalline

Dioxyde de titane (E171)

Stéarate de polyoxyl 40 (Macrogol)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Acéclofenac EG est conditionné dans des plaquettes en aluminium/aluminium contenues dans des boîtes en carton contenant 20, 30, 40, 60, 90, 100 ou 180 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE468266

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

Date de première autorisation: 20 janvier 2015

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

Date d'approbation du texte: 02/2023  
Date de mise à jour du texte: 10/2022