

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diclofenac EG 25 mg comprimés enrobés
Diclofenac EG 50 mg comprimés enrobés
Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable
Diclofenac EG 100 mg suppositoires
Diclofenac EG Retard 75 mg comprimés à libération prolongée
Diclofenac EG Retard 100 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diclofenac EG 25 mg comprimés enrobés

Chaque comprimé enrobé contient 25 mg de diclofénac sodique.

Excipients à effet notoire: Chaque comprimé enrobé contient 0,020 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,013 mg de parahydroxybenzoate de propyle.

Diclofenac EG 50 mg comprimés enrobés

Chaque comprimé enrobé contient 50 mg de diclofénac sodique.

Excipients à effet notoire: Chaque comprimé enrobé contient 0,040 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,026 mg de parahydroxybenzoate de propyle.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable

Chaque ampoule contient 75 mg de diclofénac sodique.

Excipients à effet notoire: Chaque ampoule de 3 ml contient 105,0 mg d'alcool benzylique et 600,0 mg de propylène glycol.

Diclofenac EG 100 mg, suppositoires

Chaque suppositoire contient 100 mg de diclofénac sodique.

Diclofenac EG Retard 75 mg comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 75 mg de diclofénac sodique.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 89,25 mg de saccharose.

Diclofenac EG Retard 100 mg comprimés à libération prolongée:

Chaque comprimé à libération prolongée contient 100 mg de diclofénac sodique.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 119 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Diclofenac EG 25-50 mg comprimés enrobés
comprimés enrobés

Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable
solution injectable

Diclofenac EG 100 mg, suppositoires
suppositoires

Diclofenac EG retard 75-100 mg comprimés à libération prolongée
comprimés à libération prolongée

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diclofenac EG 50 mg comprimés enrobés, Diclofenac EG 75 mg/3 ml solution injectable, Diclofenac EG Retard 75 mg et 100 mg comprimés à libération prolongée et Diclofenac EG 100 mg suppositoires sont indiqués chez des adultes pour un traitement symptomatique ou un traitement de soutien de :

- Affections inflammatoires et dégénératives du système locomoteur: polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthroses, y compris la spondylarthrose, symptômes douloureux au niveau de la colonne vertébrale, affections inflammatoires abarticulaires
- crises de gouttes aiguës
- douleurs post-traumatiques et post-opératoires
- inflammations et œdèmes, p. ex. après une chirurgie dentaire ou orthopédique
- douleurs et/ou inflammations gynécologiques, p. ex. la dysménorrhée primaire
- coliques néphrétique ou hépatique (solution injectable)
- traitement ou prévention des douleurs post-opératoires en milieu hospitalier (solution injectable, perfusion I.V.)

Diclofenac EG 50 mg comprimés enrobés sont indiqués chez les enfants âgés de 1 à 18 ans pour le traitement de la polyarthrite juvénile ou de l'arthrite chronique juvénile.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les effets indésirables peuvent être réduits au minimum en utilisant la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.4).

Adultes

Diclofenac EG 25 mg et 50 mg comprimés enrobés

Diclofenac EG Retard 75 mg et 100 mg comprimés à libération prolongée

Diclofenac EG 100 mg suppositoires

En règle générale, la dose d'attaque est de 100 à 150 mg par jour. Dans des cas moins sévères et en traitement d'entretien, une posologie comprise entre 75 et 100 mg par jour suffit dans la plupart des cas. La dose journalière peut toutefois être augmentée jusqu'à 150 mg.

En cas d'utilisation de Diclofenac EG comprimés enrobés, la dose journalière sera généralement répartie en 2 à 3 administrations. Pour éliminer la douleur nocturne et la raideur matinale, l'administration de comprimés pendant la journée peut être complétée par celle d'un suppositoire au coucher (jusqu'à une dose journalière maximale de 150 mg).

Diclofenac EG Retard comprimés à libération prolongée permet de réduire le nombre de prises. Selon les besoins du patient, celui-ci prendra un comprimé de Diclofenac EG Retard 75 mg (à libération prolongée) une ou deux fois par jour ou un comprimé de Diclofenac EG Retard 100 mg (à libération prolongée) une fois par jour.

Si les symptômes sont les plus prononcés pendant la nuit ou le matin, Diclofenac EG Retard (comprimé à libération prolongée) sera de préférence administré le soir.

Pour le traitement symptomatique de la dysménorrhée primaire, la dose journalière doit être adaptée sur une base individuelle. Cette dose est généralement comprise entre 50 et 150 mg.

La première fois, on administrera une dose de 50 à 100 mg par jour; cette dose peut être augmentée au cours des cycles suivants, si nécessaire, jusqu'à une dose journalière maximale de 200 mg. Instaurer le traitement dès l'apparition des premiers symptômes et le poursuivre pendant 2 à 3 jours, en fonction de la symptomatologie. Dans cette indication, Diclofenac EG peut être administré à la fois par voie orale que rectale.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable

Injection intramusculaire

Administrer généralement 1 ampoule par jour, en injection intramusculaire profonde (ne jamais injecter par voie sous-cutanée ni en bolus intraveineux) dans le quadrant supéro-externe de la région glutéale. Exceptionnellement, dans des cas graves comme en cas de coliques, la dose journalière peut être augmentée à 2 ampoules de 75 mg, en respectant un intervalle de plusieurs heures entre les administrations (1 ampoule dans chaque fesse). En guise d'alternative, une ampoule peut être combinée avec d'autres formes d'administration de Diclofenac EG (suppositoires, comprimés), jusqu'à une dose journalière maximale de 150 mg. Ne pas administrer la solution injectable de Diclofenac EG pendant plus de 2 jours. Les injections doivent s'effectuer dans les conditions d'asepsie les plus strictes. En cas de nécessité, le traitement peut être poursuivi au moyen de comprimés ou de suppositoires de Diclofenac EG.

Les injections doivent se faire dans les conditions d'asepsie les plus strictes. Il convient de suivre strictement les instructions relatives à l'injection intramusculaire afin d'éviter d'endommager un nerf ou un autre tissu au point d'injection : voir section 4.2 Mode d'administration, 4.4 et 6.6.

Perfusion intraveineuse

Diclofenac EG 75 mg/3 ml solution injectable ne peut pas être injecté en bolus intraveineux.

Deux schémas posologiques sont possibles:

Pour le traitement de douleurs postopératoires modérées à fortes, une dose de 75 mg en continu sera perfusée sur une durée de 30 minutes à 2 heures. Si nécessaire, le traitement peut être répété au bout de quelques heures, en veillant à ne pas dépasser la dose maximale de 150 mg par 24 heures.

Pour la *prévention* des douleurs postopératoires, une dose de charge de 25 à 50 mg sera perfusée après l'intervention chirurgicale pendant une période de 15 minutes à 1 heure, suivie d'une perfusion continue d'environ 5 mg par heure, sans dépasser une dose journalière maximale de 150 mg.

Population pédiatrique

Chez l'enfant, l'utilisation du Diclofenac EG 25 mg comprimés enrobés se limitera au traitement de la polyarthrite juvénile ou de l'arthrite chronique juvénile.

Diclofenac EG 25 mg comprimés enrobés peut être administré à partir de l'âge de 1 an, à une dose journalière comprise entre 0,5 mg par kg de poids corporel et maximum 3 mg par kg de poids corporel, à répartir sur 2 à 3 prises.

Diclofenac EG 50 mg comprimés enrobés, Diclofenac EG 75 mg/3 ml solution injectable, Diclofenac EG Retard 75 mg et 100 mg comprimés à libération prolongée et Diclofenac EG 100 mg suppositoires ne sont pas indiqués chez les enfants âgés moins de 18 ans.

Patients âgés (65 ans et plus)

Il n'est habituellement pas nécessaire d'adapter la dose de départ pour les personnes âgées. La prudence est toutefois recommandée pour des raisons médicales, notamment pour les patients âgés faibles ou de faible poids corporel. Les patients âgés doivent être traités par la plus faible dose efficace (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale

Diclofenac EG est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (DFG < 15ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3). Aucune étude spécifique n'a été réalisée auprès de patients souffrant d'insuffisance rénale, c'est pourquoi aucune recommandation spécifique ne peut être faite concernant l'ajustement posologique. Il convient d'être prudent lorsque Diclofenac EG est administré à des patients souffrant d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Diclofenac EG est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3). Aucune étude spécifique n'a été réalisée auprès de patients souffrant d'insuffisance hépatique, c'est pourquoi aucune recommandation spécifique ne peut être faite concernant l'ajustement

posologique. Il convient d'être prudent lorsque Diclofenac EG est administré à des patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque congestive (NYHA-I) ou facteurs de risque importants de maladies cardiovasculaires

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA-I) ou présentant des facteurs de risque significatifs de troubles cardiovasculaires doivent uniquement être traités par Diclofenac EG après une prise en compte attentive de ces facteurs et uniquement avec des doses ≤ 100 mg par jour s'ils sont traités pendant plus de 4 semaines (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Avaler les comprimés enrobés de Diclofenac EG sans les mâcher, de préférence avant les repas.

Avaler les comprimés à libération prolongée de Diclofenac EG Retard entiers et avec un peu de liquide, de préférence pendant les repas.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml solution injectable est destiné à un usage intramusculaire ou intraveineuse. Juste avant l'administration de la perfusion intraveineuse, diluer Diclofenac EG avec une solution de NaCl à 0,9% ou une solution de glucose pour perfusion à 5% tamponnés avec du bicarbonate de sodium, conformément aux instructions ci-après (voir rubrique 6.6).

Les suppositoires Diclofenac EG 100 mg sont destinés à un usage rectal.

Ne pas dépasser les doses indiquées.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au diclofénac sodique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.
- Ulcère gastro-intestinal actif, hémorragie ou perforation gastro-intestinale.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale due à un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Hémorragie/ulcère gastrique actif ou récidivant (deux épisodes séparés ou plus d'ulcération ou d'hémorragie avérées).
- Dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance hépatique, rénale (DFG < 15 ml/min/1,73 m²) ou cardiaque sévère (voir rubrique 4.4).
- Comme avec d'autres AINS, Diclofenac EG est contre-indiqué chez les patients qui développent des crises d'asthme, de l'urticaire ou une rhinite aiguë après la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS (à savoir, réactions de réactivité croisée engendrées par les AINS).
- Les suppositoires ne peuvent pas être administrés en cas de proctite ou de rectite.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Lorsque l'on utilise la plus faible dose efficace pendant la période la plus courte possible pour lutter contre les symptômes, les effets indésirables peuvent être réduits au minimum (voir rubrique 4.2 et «Effets gastro-intestinaux et Effets cardiovasculaires» ci-dessous).

L'utilisation concomitante de Diclofenac EG et d'AINS systémiques, y compris d'inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée en raison du manque de preuves de bénéfices synergiques et du risque accru d'effets indésirables.

Pour des raisons médicales de nature générale, une prudence particulière est requise chez les patients âgés. Il convient de prescrire la plus faible dose efficace, a fortiori lorsqu'il s'agit de personnes affaiblies ou de patients âgés ayant un poids corporel faible.

Comme avec d'autres AINS, des réactions allergiques peuvent survenir dans de rares cas lors de traitements par diclofénac, incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, même en l'absence d'exposition antérieure à ce médicament. Des réactions d'hypersensibilité peuvent en outre évoluer en syndrome de Kounis, une réaction allergique grave qui peut entraîner un infarctus du myocarde. Les symptômes initiaux de telles réactions peuvent inclure des douleurs thoraciques associées à une réaction allergique au diclofénac.

Masquage des signes d'infection

En raison de leur action antipyrétique et analgésique, les AINS peuvent notamment masquer les symptômes spécifiques de certaines maladies infectieuses et par conséquent retarder leur diagnostic et l'instauration d'un traitement adéquat.

Effets gastro-intestinaux

Des cas d'hémorragies, d'ulcérations et de perforations gastro-intestinales, qui peuvent être fatals, ont été rapportés avec tous les AINS, dont le diclofénac, et peuvent survenir à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes annonciateurs ou antécédents d'incidents gastro-intestinaux sévères. Les conséquences sont généralement plus graves chez les patients âgés. Si une hémorragie ou une ulcération gastro-intestinale survient chez un patient sous diclofénac, l'utilisation du médicament doit être interrompue.

Comme avec tous les AINS, y compris le diclofénac, une surveillance médicale étroite s'impose. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'affections gastro-intestinales et ont des antécédents d'hémorragie, de perforation ou d'ulcère gastro-intestinal (voir rubrique 4.8).

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale augmente à mesure que la dose d'AINS augmente et en présence d'antécédents d'ulcères, surtout lorsque ceux-ci s'accompagnent de complications telles qu'une hémorragie ou une perforation.

Les patients âgés développent plus fréquemment des effets indésirables des AINS, principalement des hémorragies et des perforations gastro-intestinales, qui peuvent être fatales.

Pour réduire le risque de toxicité gastro-intestinale chez les patients âgés et chez ceux ayant des antécédents d'ulcères, surtout lorsque ceux-ci s'accompagnent d'hémorragies ou de perforations, le traitement doit être instauré et poursuivi à la plus faible dose efficace.

Un traitement combiné à base de médicaments protecteurs (p. ex., inhibiteurs de la pompe à protons ou misoprostol) est à envisager chez ces patients, ainsi que chez ceux qui doivent prendre simultanément des médicaments contenant une faible quantité d'acide acétylsalicylique (AAS/aspirine ou autres médicaments majorant probablement le risque gastro-intestinal).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, surtout les patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les hémorragies gastro-intestinales). La prudence est de rigueur chez les patients qui reçoivent une médication concomitante majorant le risque d'ulcération et d'hémorragies, telle que les corticostéroïdes systémiques, les anticoagulants, les antithrombotiques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (voir rubrique 4.5).

Les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn doivent faire l'objet d'une surveillance médicale rigoureuse et seront traités avec prudence, car leur affection peut s'aggraver (voir rubrique 4.8).

Les AINS, y compris le diclofénac, peuvent être associés à un risque accru de fuite anastomotique au niveau gastro-intestinal. Il est recommandé d'assurer une surveillance médicale étroite et de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de diclofénac après une intervention chirurgicale gastro-intestinale.

Effets sur le foie

Une surveillance médicale rigoureuse s'impose lorsque Diclofenac EG est prescrit à des patients présentant des troubles de la fonction hépatique, car leur état peut s'aggraver.

Comme observé avec d'autres AINS, une augmentation d'une ou de plusieurs enzymes hépatiques peut être observée au cours d'un traitement par Diclofenac EG. Par mesure de précaution, il est conseillé de surveiller la fonction hépatique lors d'un traitement de longue durée. Si les résultats des tests de la fonction hépatique restent anormaux ou se détériorent, si des signes cliniques évocateurs d'une affection hépatique apparaissent ou si d'autres réactions se produisent (exemple: éosinophilie, éruption cutanée, etc.), l'administration de Diclofenac EG doit être arrêtée. Lors de l'utilisation du diclofénac, une hépatite peut se développer sans signes avant-coureurs.

La prudence est de rigueur lors de l'administration de Diclofenac EG à des patients atteints de porphyrie hépatique, car Diclofenac EG peut provoquer une crise.

Effets sur les reins

Des cas de rétention hydrique et d'œdème ayant été signalés après le traitement par AINS, dont le diclofénac, la prudence est de rigueur, en particulier chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou rénale, des antécédents d'hypertension, chez les patients âgés et les patients recevant un traitement concomitant par diurétiques ou des médicaments susceptibles d'altérer significativement la fonction rénale, ainsi que chez les patients présentant une déplétion substantielle du volume extracellulaire, quelle qu'en soit la cause, par exemple avant ou après une intervention chirurgicale lourde (voir rubrique 4.3). En cas d'utilisation de Diclofenac EG dans l'un des cas susmentionnés, il est conseillé de surveiller la fonction rénale par mesure de précaution. En pareil cas, l'arrêt de la médication rétablit habituellement la situation telle qu'elle se présentait avant le traitement.

Effets sur la peau

De très rares cas de réactions cutanées sévères, quelquefois à issue fatale (incluant une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson et un syndrome de Lyell), ont été rapportés à la suite de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). Les patients semblent avoir plus de risque de développer ces réactions au début du traitement: dans la plupart des cas, la réaction s'est produite au cours du premier mois de traitement. Le traitement par Diclofenac EG doit être arrêté dès les premiers symptômes d'éruption cutanée, de lésions muqueuses ou d'autres réactions d'hypersensibilité.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Les patients ayant un antécédent d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA-I) doivent être surveillés de manière appropriée au cours du traitement et/ou consulter un médecin, en raison des cas de rétention hydrique et d'œdèmes dus au traitement par AINS.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA-I) ou présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac et uniquement avec des doses ≤ 100 mg par jour s'ils sont traités pendant plus de 4 semaines qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs. Les risques cardiovasculaires associés à la prise du diclofénac 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.

Les patients doivent rester attentifs aux signes et symptômes d'événements thromboemboliques artériels sévères (par exemple douleur thoracique, essoufflement, faiblesse, défaut d'articulation) qui peuvent survenir sans avertissement. Il est nécessaire d'indiquer aux patients de chercher un médecin sans attendre lorsque ces signes et symptômes apparaissent.

Les données émanant d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent systématiquement une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) lors de traitements par diclofénac, particulièrement en cas de fortes doses (150 mg/jour) et lors d'une utilisation prolongée.

Effets hématologiques

En cas de traitement de longue durée par Diclofenac EG, on réalisera régulièrement un hémogramme complet avec détermination de l'hématocrite et un contrôle des transaminases, de même qu'un contrôle des protéines totales et de l'albumine sérique.

A l'instar des autres AINS, Diclofenac EG peut inhiber temporairement l'agrégation plaquettaire. Une surveillance attentive s'impose chez les patients présentant des troubles de la coagulation.

Asthme préexistant

Chez les patients présentant de l'asthme, une rhinite allergique saisonnière, un gonflement des muqueuses nasales (polypes nasaux), des maladies pulmonaires obstructives chroniques ou des infections chroniques des voies respiratoires (surtout si elles s'accompagnent de symptômes allergiques et de type rhinite), les réactions aux AINS telles qu'une exacerbation de l'asthme (intolérance aux analgésiques/asthme dû aux analgésiques), les œdèmes de Quincke ou l'urticaire surviennent plus fréquemment que chez d'autres patients. Pour cette raison, une prudence toute particulière est de rigueur chez ces patients (préparation aux urgences). Ce principe de précaution s'applique aussi aux patients allergiques à d'autres substances, qui réagissent dès lors en développant des réactions cutanées, du prurit ou de l'urticaire par exemple.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable

Une prudence particulière est de mise lorsque le diclofénac est administré par voie parentérale à des patients souffrant d'asthme bronchique, car leurs symptômes peuvent s'aggraver.

Les instructions relatives à l'injection intramusculaire doivent être strictement suivies afin d'éviter la survenue d'événements indésirables au niveau du point d'injection, susceptibles d'entraîner une faiblesse musculaire, une paralysie musculaire, une hypoesthésie, une embolie cutanée médicamenteuse (syndrome de Nicolau) et une nécrose au point d'injection.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été rapportées après l'administration de diclofénac par voie intramusculaire, y compris une nécrose au site d'injection et une embolie cutanée médicamenteuse, également connue sous le nom de syndrome de Nicolau (en particulier après une administration sous-cutanée par mégarde). Une sélection appropriée des aiguilles et la bonne technique d'injection sont essentielles lors de l'administration de diclofénac par voie intramusculaire (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Diclofenac EG doit être conservé hors de portée des enfants.

Excipients à effet notoire

Diclofenac EG (Retard) contient du sodium

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

Diclofenac EG 25 – 50 mg comprimés enrobés contiennent des parahydroxybenzoates

Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Diclofenac EG 75 mg/3 ml solution injectable contient de l'alcool benzylique, du propylène glycol et du sodium.

Alcool benzylique: Ce médicament contient 105,0 mg d'alcool benzylique par ampoule de 3 ml équivalent à 35,0 mg/ml. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Propylène glycol: Ce médicament contient 600,0 mg de propylène glycol par ampoule de 3 ml équivalent à 200,0 mg/ml.

Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas.

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés

tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

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

Diclofenac EG Retard 75 – 100 mg comprimés à libération prolongée contiennent du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Les interactions suivantes comprennent des interactions observées avec le diclofénac:

Lithium: Le diclofénac est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques de lithium en cas de prise concomitante. Lors de l'ajout d'un AINS à un traitement par lithium, il est nécessaire d'accorder une attention toute particulière aux signes d'intoxication et de contrôler régulièrement les taux de lithium.

Digoxine: Diclofenac EG est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques de digoxine en cas de prise concomitante. Il est recommandé de contrôler les taux sériques de digoxine.

Diurétiques et autres antihypertenseurs: Comme avec d'autres AINS, l'utilisation concomitante du diclofénac et diurétiques ou d'antihypertenseurs (p. ex., bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA]) peut provoquer une diminution de l'effet antihypertenseur de ces médicaments. Par conséquent, cette association doit être administrée avec la prudence qui s'impose, et la tension artérielle des patients, en particulier des patients âgés, doit être régulièrement contrôlée. Les patients doivent recevoir une hydratation suffisante et, après le début du traitement concomitant ainsi que périodiquement par la suite, on contrôlera régulièrement la fonction rénale. Ces précautions sont particulièrement nécessaires lors de l'utilisation de diurétiques et d'inhibiteurs de l'ECA, en raison du risque accru de néphrotoxicité.

Autres AINS et corticostéroïdes: L'association de diclofénac et de corticostéroïdes ou d'autres AINS systémiques peut renforcer les effets indésirables gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants et inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire: La prudence est de rigueur, car l'administration concomitante peut accroître le risque d'hémorragies (voir rubrique 4.4).

Bien que les études cliniques aient montré que Diclofenac EG n'exerce aucune influence sur l'activité des anticoagulants, on mentionne peu fréquemment l'existence potentielle d'un risque accru d'hémorragie en cas d'utilisation combinée. Les patients soumis à ce type de traitement doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS): L'administration comprenant d'AINS systémiques, dont le diclofénac, et d'ISRS, peut augmenter le risque d'hémorragies gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

Antidiabétiques: Les études cliniques ont montré que le diclofénac peut être administré en association avec des antidiabétiques oraux sans que cela n'ait d'impact sur les effets cliniques. Toutefois, des cas isolés d'effets hyper- ou hypoglycémiques ont été signalés en cas d'utilisation concomitante d'antidiabétiques, nécessitant une adaptation de la dose des antidiabétiques durant le traitement par diclofénac. Pour cette raison, par mesure de précaution, un contrôle minutieux de la glycémie est recommandé en cas de traitement concomitant.

Méthotrexate: Le diclofénac peut inhiber l'élimination tubulaire rénale du méthotrexate, ce qui entraîne une augmentation des taux de méthotrexate. La prudence est de mise lorsque des AINS, dont

le diclofénac, sont administrés moins de 24 heures avant ou après un traitement au méthotrexate, car la concentration sanguine et donc la toxicité du méthotrexate peuvent se trouver augmentées.

Ciclosporine: L'effet des AINS, dont le diclofénac, sur les prostaglandines rénales peut induire une augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine. En cas de traitement combiné, sélectionner une posologie plus faible de diclofénac que chez un patient qui ne reçoit pas de ciclosporine.

Antibiotiques quinolones: Exceptionnellement, des convulsions ont été rapportées lors de traitements concomitants de quinolones et d'AINS.

Médicaments connus pour induire une hyperkaliémie: Un traitement concomitant par des diurétiques de l'épargne potassique, la ciclosporine, le tacrolimus et la triméthoprimine peut entraîner une élévation des taux sériques de potassium, d'où la nécessité de surveiller la kaliémie.

Phénytoïne: Lorsque la phénytoïne est utilisée en concomitance avec le diclofénac, il est recommandé de contrôler les concentrations plasmatiques de phénytoïne, car l'exposition à la phénytoïne augmentera probablement.

Colestipol et colestyramine: Ces médicaments peuvent retarder ou réduire l'absorption du diclofénac. Par conséquent, il est recommandé d'administrer le diclofénac au moins une heure avant, ou 4 à 6 après, la prise de colestipol/colestyramine.

Inhibiteurs puissants du CYP2C9: La prudence est de mise lorsque le diclofénac est prescrit en association avec des inhibiteurs puissants du CYP2C9 (tels que voriconazole, fluconazole et amiodarone), car il peut en résulter une augmentation significative des concentrations plasmatiques et une exposition accrue au diclofénac, du fait de la métabolisation réduite de ce dernier.

Inducteurs de la CYP2C9: la prudence est de rigueur lorsque le diclofénac est prescrit simultanément avec des inducteurs de la CYP2C9 (tels que la rifampicine), parce que cela peut entraîner une réduction considérable de la concentration plasmatique et de l'exposition au diclofénac.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets délétères sur la gestation et/ou sur le développement embryonnaire/fœtal. Les données issues des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse-couches ainsi que de malformations cardiaques et de gastroschisis après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la phase précoce de la grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire passe de moins de 1% à environ 1,5%. On suppose que ce risque augmente avec la dose et avec la durée du traitement. Chez l'animal, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines a induit une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryo-fœtale.

De plus, une fréquence accrue de diverses malformations, y compris de type cardiovasculaire, a été constatée chez des animaux traités par des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse.

À partir de la 20^e semaine d'aménorrhée, l'utilisation de diclofénac 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. De plus, certains rapports font état de cas de rétrécissement du canal artériel consécutif au traitement, dont la plupart s'est résolue après la cessation du traitement. Le diclofénac ne doit pas être utilisé pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Lorsque le diclofénac est administré chez une femme qui souhaite débiter une grossesse, ou durant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et du rétrécissement du canal artériel doit être envisagée après une exposition au diclofénac pendant plusieurs jours à partir de la 20^e semaine d'aménorrhée. Le traitement avec diclofénac doit être interrompu en cas d'oligoamnios et de rétrécissement du canal artériel.

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

- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire)
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus), pouvant évoluer vers une insuffisance rénale et un oligohydramnios

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

- un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à très faible dose
- une inhibition des contractions utérines, retardant ou prolongeant le travail

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

Allaitement

Comme d'autres AINS, le diclofénac est excrété en faibles quantités dans le lait maternel. Afin de prévenir la survenue d'effets indésirables chez le nourrisson, le diclofénac ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

Fertilité

Comme dans le cas d'autres AINS, l'utilisation du diclofénac peut avoir un effet délétère sur la fertilité de la femme; son utilisation est donc déconseillée chez les femmes qui souhaitent débiter une grossesse. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui passent un bilan de fertilité, il faut envisager d'interrompre le traitement par diclofénac.

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

Les patients qui présentent des troubles de la vue, des étourdissements, des vertiges, de la somnolence ou d'autres troubles du système nerveux central pendant le traitement par diclofénac ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Les données issues d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent systématiquement une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) lors de traitements par le diclofénac, particulièrement en cas de forte dose (150 mg/jour) et lors d'une administration prolongée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les effets indésirables (Tableau 1) sont classés par ordre de fréquence décroissant et selon les catégories suivantes: 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).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de traitements de courte durée ou de longue durée.

Tableau 1

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Thrombocytopénie, leucopénie, anémie (y compris anémie hémolytique et anémie aplasique) agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes (incluant une hypotension et un choc).
Très rare	Angio-œdème (dont œdème de la face).
Affections psychiatriques	

Très rare	Désorientation, dépression, insomnies, cauchemars, irritabilité, trouble psychotique
Affections du système nerveux	
Fréquent Rare Très rare	Céphalées, étourdissements Somnolence Paresthésie, trouble de la mémoire, convulsions, anxiété, tremblements, méningite aseptique, dysgueusie, accident cérébrovasculaire
Affections oculaires	
Très rare	Diminution de la vue, vision trouble, diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent Très rare	Vertige Acouphènes, trouble de l'audition
Affections cardiaques	
Peu fréquents*	Palpitations, douleur thoracique, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
Fréquence indéterminée	syndrome de Kounis
Affections vasculaires	
Très rare	Hypertension, vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare Très rare	Asthme (dont dyspnée) Pneumopathie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent Rare Très rare Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulence, diminution de l'appétit Gastrite, hémorragie gastro-intestinale, hématomèse, diarrhée avec perte de sang, méléna, ulcère gastro-intestinal (avec ou sans hémorragie ou perforation) Colite (y compris colite hémorragique et exacerbation de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn), constipation, stomatite (y compris stomatite ulcéreuse), glossite, affection œsophagienne, sténoses intestinales en diaphragme, pancréatite Colite ischémique
Affections hépatobiliaires	
Fréquent Rare Très rare	Elévation des transaminases Hépatite, ictère, affection hépatique Hépatite fulminante, nécrose hépatique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent Rare Très rare	Eruption cutanée Urticaire Dermatite bulleuse, érythème eczémateux, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), dermatite exfoliative, alopecie, photosensibilisation, purpura rhumatoïde, prurit
Affections du rein et des vois urinaires	
Très rare	Domмага rénal grave (insuffisance rénale aiguë), hématurie, protéinurie, syndrome néphrotique, néphrite tubulo-interstitielle, nécrose papillaire

	rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au site d'injection, douleur au site d'injection, induration au site d'injection (s'appliquent uniquement à Diclofenac EG 75 mg/3 ml solution injectable) Irritation au site d'administration (s'applique uniquement à Diclofenac EG 100 mg suppositoires)
Rare	Œdème
Fréquence indéterminée	Embolie cutanée médicamenteuse (syndrome de Nicolau) (seulement pour Diclofenac EG 75 mg/3 ml solution injectable).
Infections et Infestations	
Très rare	Abcès au site d'injection (s'applique uniquement à Diclofenac EG 75 mg/3 ml solution injectable)
Fréquence indéterminée	Nécrose au point d'injection (s'applique uniquement à Diclofenac EG 75 mg/3 ml solution injectable)

* La fréquence reflète des données relatives à un traitement à long terme avec une dose élevée (150 mg/jour).

Population pédiatrique

L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue.

Risque accru en raison de l'accumulation chez les jeunes enfants (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

Le surdosage de Diclofenac EG ne se traduit pas par un tableau clinique caractéristique.

Les symptômes suivants peuvent se manifester:

- céphalées, agitation motrice, spasmes musculaires, irritabilité accrue, ataxie, étourdissements, convulsions surtout chez les enfants en bas âge
- douleur épigastrique, nausées, vomissements, hématomèse, diarrhée, ulcère gastro-duodéal
- troubles de la fonction hépatique
- oligurie
- acouphènes

En cas d'intoxication importante, une insuffisance rénale aiguë et une atteinte hépatique peuvent se produire.

Prise en charge

Le traitement d'une intoxication aiguë par AINS consiste principalement en des mesures de soutien et symptomatiques, telles que:

- prévenir la résorption le plus précocement possible par un lavage gastrique, l'induction de vomissements (après la prise d'un surdosage potentiellement fatal) et l'administration d'absorbants à base de carbone (après la prise d'un surdosage potentiellement toxique).
- traitement de soutien et symptomatique en cas de complications telles qu'hypotension, insuffisance rénale, convulsions, irritation gastro-intestinale et dépression respiratoire.
- Pour l'élimination des AINS, il est vraisemblablement inutile d'avoir recours à des mesures thérapeutiques spécifiques telles que la diurèse forcée, la dialyse ou l'hémoperfusion, cela en raison de leur haut degré de liaison aux protéines et de leur forte métabolisation

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens, code ATC: M01AB05

Diclofenac EG contient du diclofénac sodique, un anti-inflammatoire non stéroïdien doté d'effets analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques prononcés. Ces propriétés résultent principalement d'une inhibition de la biosynthèse des prostaglandines, un effet largement démontré dans le cadre d'études expérimentales.

La diminution de la synthèse des prostaglandines produit une diminution:

- de l'inflammation suite à la suppression partielle de l'un de ses principaux médiateurs;
- de la douleur, car prostaglandines sont considérées comme responsables de la sensibilisation des terminaisons nerveuses aux stimuli mécaniques ou aux substances libérées dans les tissus enflammés, telles que la bradykinine;
- des douleurs menstruelles, qui sont étroitement liées à une activité accrue de l'utérus et à la présence de concentrations élevées de prostaglandines dans le sang menstruel;
- de la fièvre, car les prostaglandines (dont la production est accrue sous l'effet des pyrogènes leucocytaires) agissent au niveau du centre thermorégulateur hypothalamique.

A des concentrations équivalentes à celles atteintes chez l'homme, le diclofénac n'inhibe pas la biosynthèse de protéoglycane au niveau du cartilage. Cette dernière propriété a été observée *in vitro* uniquement.

Dans les affections rhumatismales, l'effet anti-inflammatoire et analgésique du diclofénac entraîne une réduction considérable des symptômes (dorsalgies, douleur lors du mouvement, raideur matinale, gonflement des articulations, etc.), ainsi qu'une amélioration de la mobilité des articulations touchées. En outre, des études cliniques ont démontré l'effet analgésique puissant du diclofénac en cas de douleurs modérées et sévères d'origine non rhumatismale. Cet effet se manifeste dans un délai de 15 à 30 minutes.

L'utilisation du diclofénac s'avère également réduire à la fois les douleurs et les pertes de sang dans la dysménorrhée primaire.

Dans les symptômes posttraumatiques et postopératoires, le diclofénac atténue rapidement les douleurs spontanées et la douleur lors du mouvement, et réduit les œdèmes d'origine inflammatoire et traumatique. L'administration concomitante de diclofénac permet de limiter significativement l'utilisation des opiacés pour lutter contre les douleurs postopératoires.

Lorsqu'une dose quotidienne de 75 ou 100 mg s'avère nécessaire, on peut utiliser Diclofenac EG Retard 75 mg ou 100 mg.

Ceci permettra de limiter le nombre de prises à une seule prise quotidienne, ce qui favorise l'observance, facilite le traitement à long terme et limite le risque d'erreur posologique. Diclofenac EG Retard 75 mg permet également de répartir la dose quotidienne maximale de 150 mg à seulement deux prises.

Les ampoules de Diclofenac EG sont principalement indiquées pour l'instauration d'un traitement en cas d'affections rhumatismales de nature inflammatoire et dégénérative, ainsi que dans les douleurs inflammatoires d'origine non rhumatismale.

L'expérience clinique en matière de l'utilisation de diclofénac dans la population pédiatrique souffrant d'arthrite rhumatoïde juvénile/arthrite juvénile idiopathique (ARJ/AJI) est limitée. Lors d'une étude randomisée, en double aveugle, avec groupes parallèles, d'une durée de 2 semaines, menée chez des enfants âgés de 3 à 15 ans souffrant d'ARJ/AJI, l'efficacité et la sécurité du diclofénac à des posologies de 2-3 mg/kg de poids corporel ont été comparées à celles de l'acide acétylsalicylique (AAS, 50-100 mg/kg de poids corporel par jour) et au placebo. Chaque groupe comptait 15 patients. Lors de l'évaluation globale, une amélioration a été observée chez 11 sur 15 patients traités par diclofénac, 6 sur 12 patients traités par aspirine et 4 sur 15 patients traités par placebo, la différence étant statistiquement significative ($p < 0,05$). Le nombre d'articulations douloureuses diminuait avec le diclofénac et l'AAS, mais augmentait avec le placebo. Lors d'une deuxième étude randomisée, en double aveugle et avec groupes parallèles, d'une durée de 6 semaines, menée chez des enfants âgés de 4 à 15 ans souffrant d'ARJ/AJI, l'efficacité du diclofénac (dose journalière de 2-3 mg/kg de poids corporel, $n=22$) était comparable à celle de l'indométhacine (dose journalière 2-3 mg/kg de poids corporel, $n=23$).

Les comprimés enrobés de Diclofenac EG 25 mg et 50 mg sont pourvus d'une couche protectrice résistante au suc gastrique, de sorte que la substance active n'est libérée que lors du transit intestinal.

Diclofenac EG Retard, comprimés à libération prolongée, est une forme d'administration qui permet la libération progressive de la substance active.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Diclofenac EG comprimés enrobés

Après son passage dans l'estomac, le diclofénac est rapidement et complètement résorbé à partir des comprimés enrobés de 25 mg et 50 mg. La résorption est rapide mais peut être ralentie par la couche protectrice des comprimés enrobés. Environ 2 heures après la prise d'un comprimé de 50 mg, la concentration plasmatique maximale, de l'ordre de 1,5 µg/ml (5 µmol/litre), est atteinte.

Le passage dans l'estomac se déroule plus lentement si les comprimés sont pris pendant ou après le repas, mais la quantité résorbée ne varie pas.

Les concentrations plasmatiques sont en proportion linéaire par rapport à la dose.

Diclofenac EG Retard comprimés à libération prolongée

Sur la base de l'excrétion rénale du diclofénac et de ses métabolites, on peut conclure que la même quantité de diclofénac est libérée et absorbée avec Diclofenac EG Retard 75 mg comprimés à libération prolongée qu'avec les comprimés enrobés.

Probablement en raison de l'effet de premier passage hépatique dépendant de la vitesse, la biodisponibilité observée avec Diclofenac EG Retard 75 mg comprimés à libération prolongée atteint environ 82% de celle obtenue avec la même dose de comprimés enrobés.

Du fait de la libération lente de la substance active, les concentrations maximales après administration de Diclofenac EG Retard comprimés à libération prolongée sont plus basses qu'avec les comprimés enrobés. Après la prise de Diclofenac EG Retard 75 mg ou 100 mg, comprimés à libération prolongée, des concentrations maximales moyennes de 0,4 mcg/ml (1,25 µmol/litre) ou de 0,5 mcg/ml (1,6 µmol/l) sont respectivement atteintes après environ 4 heures. L'alimentation n'a pas d'influence clinique significative sur l'absorption et la biodisponibilité de Diclofenac EG Retard comprimés à libération prolongée.

D'autre part, 16 heures et 24 heures après la prise de Diclofenac EG Retard 75 mg et 100 mg comprimés à libération prolongée, des concentrations plasmatiques moyennes de 13 ng/ml (40 nmol/litre) sont relevées.

Les concentrations plasmatiques sont en proportion linéaire par rapport à la dose administrée. Après administrations répétées de Diclofenac EG Retard 100 mg une fois par jour ou 75 mg deux fois par

jour, les concentrations plasmatiques s'élèvent respectivement à 22 ng/ml et 25 ng/ml (70 nmol/l et 80 nmol/l).

Diclofenac EG suppositoires

La résorption du diclofénac à partir d'un suppositoire débute plus vite, mais la vitesse de résorption est plus lente que celle des comprimés enrobés administrés par voie orale. Après administration d'un suppositoire, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure. Toutefois, la concentration maximale par unité de dose s'élève environ à deux-tiers de celle obtenue après administration des comprimés enrobés.

La quantité résorbée est en proportion linéaire avec la dose administrée.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable

Après injection intramusculaire d'une dose 75 mg, le diclofénac est immédiatement résorbé et après 20 minutes environ, les concentrations plasmatiques atteignent une valeur moyenne d'environ 2,5 mcg/ml (8 nmol/l). La quantité résorbée est en proportion linéaire avec la dose administrée.

Distribution

Environ la moitié de la substance active est immédiatement métabolisée dans le foie (effet de premier passage); c'est pourquoi les surfaces sous les courbes de concentration observées après administration orale correspondent seulement à la moitié de celles obtenues après administration d'une dose équivalente par voie parentérale.

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés après des administrations répétées. Aucune accumulation ne se produit si on respecte les intervalles recommandés entre les doses.

Chez les enfants, après administration de doses équivalentes (exprimées en mg/kg de poids corporel), on obtient des taux plasmatiques identiques à ceux mesurés chez des adultes.

Le diclofénac est lié à 99,7% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine (99,4%).

Il convient de tenir compte de cette donnée lorsque le diclofénac est associé à d'autres médicaments qui se lient fortement aux protéines. Le volume apparent de distribution est compris entre 0,12 et 0,17 l/kg.

Le diclofénac pénètre dans le liquide synovial, où les concentrations maximales sont obtenues 2 à 4 heures après l'atteinte de concentrations plasmatiques maximales. La demi-vie d'élimination apparente dans le liquide synovial est de 3 à 6 heures.

Deux heures après l'atteinte de concentrations plasmatiques maximales, les concentrations de substance active dans le liquide synovial sont déjà supérieures à celles rencontrées dans le plasma, une situation qui peut se maintenir jusqu'à 12 heures.

Des quantités négligeables de diclofénac (100 ng/ml) sont détectées dans le lait maternel chez la mère qui allaite. La quantité excrétée est négligeable, équivalente à une dose journalière de 0,03 mg/kg chez un nourrisson nourri au lait maternel.

Biotransformation

La biotransformation du diclofénac s'effectue en partie par glucuro-conjugaison de la molécule intacte, mais surtout par hydroxylation simple et multiple et par méthylation, avec formation de différents métabolites phénoliques, éliminés principalement par glucuro-conjugaison. Deux métabolites phénoliques sont biologiquement actifs, mais dans une mesure nettement moindre que le diclofénac.

Élimination

La clairance systémique totale du diclofénac à partir du plasma s'élève à 263 ± 56 ml/min (valeur moyenne \pm écart type). La demi-vie plasmatique est de 1 à 2 heures. Quatre des métabolites, dont les deux métabolites actifs, ont également une courte demi-vie de 1 à 3 heures. Un métabolite a une demi-vie plus longue, mais il est quasi inactif.

Environ 60% de la dose administrée est éliminée dans les urines, sous forme de glucuroconjugés de diclofénac et de métabolites, dont la moins plupart sont également transformés en glucuroconjugés. Moins de 1% de la dose est excrétée sous forme inchangée. Après métabolisation, le reste de la dose administrée est éliminée par les selles après passage par voie biliaire.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Patients gériatriques: L'âge du patient n'a pas d'influence significative sur la résorption, le métabolisme ou l'élimination du diclofénac.

Troubles de la fonction rénale: Sur la base de la cinétique observée après administration d'une dose unique des patients atteints d'insuffisance rénale, on ne s'attend dans ce groupe de patients à aucune accumulation de la substance active non métabolisée, à condition que la dose recommandée ait été administrée. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, les taux théoriques des métabolites hydroxy à l'état d'équilibre sont environ quatre fois supérieurs à ceux mesurés chez des patients ayant une fonction rénale normale. Ces métabolites sont finalement éliminés par voie biliaire via les selles.

Troubles de la fonction hépatique: En cas de troubles de la fonction hépatique (hépatite chronique, cirrhose hépatique sans hypertension portale), la cinétique et le métabolisme sont identiques à ceux observés chez les patients ayant un foie intact.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, mutagénicité ou cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme avec les doses thérapeutiques de diclofénac visées. Les études précliniques standards menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucune preuve de potentiel tératogène du diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin.

Le diclofénac n'a eu aucun effet sur la fertilité des parents chez le rat. Hormis des effets minimes sur le fœtus en cas de doses maternelles toxiques, aucune altération du développement prénatal, périnatal et postnatal n'a été relevée chez la progéniture.

L'administration d'AINS (dont le diclofénac) a inhibé l'ovulation chez le lapin et l'implantation et la placentation chez le rat, et a entraîné une fermeture prématurée du canal artériel chez les rates gestantes. L'administration de doses maternelles toxiques de diclofénac a été associée à une dystocie, un allongement de la gestation, une diminution de la survie des fœtus et un retard de croissance intra-utérin chez le rat. Les effets légers du diclofénac sur les paramètres reproductifs et la mise bas ainsi que sur la constriction du canal artériel *in utero* sont des conséquences pharmacologiques de cette classe d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (voir rubriques 4.3 et 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Diclofenac EG 25 mg comprimés enrobés:

Cellulose microcristalline – Carboxyméthylcellulose de sodium - Gélatine – Parahydroxybenzoate de méthyle - Parahydroxybenzoate de propyle - Stéarate de magnésium – Amidon de maïs – Dioxyde de silice colloïdale anhydre - Talc - Acétate phtalate de cellulose – Phtalate de dibutyle – Oxyde de fer jaune (E172) – Dioxyde de titane (E171) – Macrogol 6000

Diclofenac EG 50 mg comprimés enrobés:

Cellulose microcristalline – Carboxyméthylcellulose de sodium - Gélatine – Parahydroxybenzoate de méthyle - Parahydroxybenzoate de propyle - Stéarate de magnésium – Amidon de maïs – Dioxyde de silice colloïdale anhydre - Talc - Acétate phtalate de cellulose – Phtalate de dibutyle – Oxyde de fer jaune (E172) – Dioxyde de titane (E171) – Macrogol 6000

Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable:

Propylèneglycol – Alcool benzylique - Mannitol - N-Acétyle-L-cystéine – Hydroxyde de sodium – Eau pour injections

Diclofenac EG 100 mg, suppositoires:

Suppo masse

Diclofenac EG Retard 75 mg comprimés à libération prolongée:

Saccharose - Dioxyde de silice colloïdale anhydre – Alcool cétylique - Stéarate de magnésium – Polyvidone.

Diclofenac EG Retard 100 mg comprimés à libération prolongée:

Saccharose - Dioxyde de silice colloïdale, anhydre - Alcool cétylique - Stéarate de magnésium - Polyvidone – Opadry OY-L-rose – Polysorbate.

6.2 Incompatibilités

De manière générale, il ne faut pas mélanger les solutions injectables de Diclofenac EG avec d'autres solutions injectables. Les solutions pour perfusion contenant du chlorure de sodium à 0,9% ou du glucose à 5% sans ajout de bicarbonate sodique peuvent induire une sursaturation, entraînant éventuellement la formation de cristaux ou de précipités. Il est donc déconseillé d'utiliser des solutions pour perfusion autres que celles recommandées ici.

6.3 Durée de conservation

Diclofenac EG 25 mg comprimés enrobés

3 ans.

Diclofenac EG 50 mg comprimés enrobés

3 ans.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable

3 ans.

Diclofenac EG 100 mg, suppositoires

5 ans.

Diclofenac EG Retard 75 mg comprimés à libération prolongée

3 ans.

Diclofenac EG Retard 100 mg comprimés à libération prolongée

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Diclofenac EG 25 mg comprimés enrobés

Conserver à température ambiante (15-25°C). A conserver dans l'emballage d'origine extérieur à l'abri de la lumière.

Diclofenac EG 50 mg comprimés enrobés

Conserver à température ambiante (15-25°C). A conserver dans l'emballage d'origine extérieur à l'abri de la lumière.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable

Conserver à température ambiante (15-25°C). A conserver dans l'emballage d'origine extérieur à l'abri de la lumière.

Diclofenac EG 100 mg, suppositoires

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Diclofenac EG Retard 75 mg comprimés à libération prolongée

Conserver à température ambiante (15-25°C). A conserver dans l'emballage d'origine extérieur à l'abri de la lumière.

Diclofenac EG Retard 100 mg comprimés à libération prolongée:

Conserver à température ambiante (15-25°C). A conserver dans l'emballage d'origine extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Diclofenac EG 25 mg comprimés enrobés

Plaquette de 10, 30, 60 et 100 comprimés

Diclofenac EG 50 mg comprimés enrobés

Plaquettes de 10, 30 et 50 comprimés

Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable

Emballage de 6 ampoules

Emballage de 30 ampoules pour usage hospitalier

Diclofenac EG Retard 75 mg comprimés à libération prolongée

Plaquette de 10 et 60 comprimés

Diclofenac EG Retard 100 mg comprimés à libération prolongée

Plaquettes de 10, 30 et 60 comprimés

Diclofenac EG 100 mg, suppositoires

Emballage de 12 suppositoires

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination et autre instructions

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable

Pour éviter l'administration sous-cutanée de Diclofenac EG par inadvertance, il convient d'utiliser une technique d'injection appropriée et d'utiliser une aiguille de longueur adéquate (en tenant compte de l'épaisseur de la graisse fessière du patient).

Préparation de la perfusion: selon la durée de perfusion prévue, on mélangera 100 à 500 ml de soluté salin isotonique (solution de chlorure de sodium à 0,9%) ou d'une solution de glucose à 5% avec une solution de bicarbonate de sodium pour préparations injectables (0,5 ml de solution à 8,4% ou 1 ml de solution à 4,2% ou bien le volume qui convient pour une concentration différente). Utilisez toujours des flacons d'injection qui viennent d'être ouverts. Le contenu d'une ampoule de Diclofenac EG est ajouté à la solution ainsi obtenue. N'utiliser que des solutions limpides. Au cas où des cristaux ou des précipités seraient constatés, la solution ne peut pas être perfusée.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Diclofenac EG 25 mg comprimés enrobés:	BE149703
Diclofenac EG 50 mg comprimés enrobés:	BE149712
Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable:	BE182366
Diclofenac EG 100 mg suppositoires:	BE182357
Diclofenac EG Retard 75 mg comprimés à libération prolongée:	BE210831
Diclofenac EG Retard 100 mg comprimés à libération prolongée:	BE210847

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Diclofenac EG 25 mg comprimés enrobés
Date de première autorisation: 29 novembre 1989
Date de dernier renouvellement: 18 septembre 2015

Diclofenac EG 50 mg comprimés enrobés
Date de première autorisation: 29 novembre 1989
Date de dernier renouvellement: 18 septembre 2015

Diclofenac EG 75 mg/3 ml, solution injectable:
Date de première autorisation: 21 avril 1997
Date de dernier renouvellement: 18 septembre 2015

Diclofenac EG 100 mg, suppositoires
Date de première autorisation: 21 avril 1997
Date de dernier renouvellement: 18 septembre 2015

Diclofenac EG Retard 75 mg comprimés à libération prolongée
Date de première autorisation: 13 mars 2000
Date de dernier renouvellement: 18 septembre 2015

Diclofenac EG Retard 100 mg comprimés à libération prolongée
Date de première autorisation: 13 mars 2000
Date de dernier renouvellement: 18 septembre 2015

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

Date d'approbation du texte: 02/2024.