

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diclofenac Sandoz 50 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de diclofénac sodique.

Excipients à effet notoire : contient 30 mg de lactose par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés gastro-résistants

Comprimés pelliculés biconvexes de couleur brun jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Affections inflammatoires et dégénératives de l'appareil locomoteur :

Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, poussées inflammatoires aiguës d'arthrose, syndromes vertébraux douloureux ;

Affections inflammatoires abarticulaires ;

Crises de goutte aiguës ;

Douleurs posttraumatiques et postopératoires, inflammation et œdème, p.ex. après chirurgie dentaire ou orthopédique ;

Douleurs et/ou inflammations gynécologiques, p.ex. dysménorrhée primaire ;

Un traitement au Diclofenac Sandoz est symptomatique ou d'appoint.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est généralement recommandé d'ajuster la dose sur une base individuelle et d'administrer la plus faible dose efficace pendant la période la plus courte possible.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Adultes et adolescents dès 14 ans

En règle générale, la dose initiale est de 100-150 mg par jour. Dans les cas plus légers et en traitement d'entretien, des doses journalières de 75-100 mg suffisent généralement. La dose journalière peut cependant être augmentée jusqu'à 150 mg.

La dose journalière des comprimés Diclofenac Sandoz, sera en général répartie sur 2-3 prises.

Populations particulières

Population pédiatrique

Les comprimés gastro-résistants à 50 mg de Diclofenac Sandoz ne conviennent pas aux enfants.

Population gériatrique (patients âgés de 65 ou plus)

Les patients âgés doivent être traités par la plus faible dose efficace possible (voir rubrique 4.4).

Maladie cardiovasculaire avérée ou facteurs de risque cardiovasculaire significatifs

Un traitement par le diclofénac n'est généralement pas recommandé chez les patients atteints d'une affection cardiovasculaire avérée ou d'une hypertension non contrôlée. Si nécessaire, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire avérée, d'une hypertension non contrôlée ou présentant des facteurs de risque significatifs de maladie cardiovasculaire peuvent être traités par le diclofénac, mais uniquement après évaluation soignée et à une posologie de ≤ 100 mg par jour si traitement de plus de 4 semaines (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Le diclofénac est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (voir rubrique 4.3).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec des patients insuffisants rénaux. C'est pourquoi aucune recommandation spécifique ne peut être donnée pour l'adaptation de la posologie. La prudence s'impose en cas d'administration du diclofénac aux patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Le diclofénac est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec des patients insuffisants hépatiques. C'est pourquoi aucune recommandation spécifique ne peut être donnée pour l'adaptation de la posologie. La prudence s'impose en cas d'administration du diclofénac aux patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Diclofenac Sandoz 50 mg comprimés gastro-résistants doivent être avalés entiers, sans être mâchés, avec de l'eau, de préférence avant un repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Ulcère, hémorragie ou perforation gastrique ou intestinal actifs (ou antécédents d'au moins deux épisodes d'ulcération ou d'hémorragie) (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Antécédents d'hémorragies ou de perforation gastro-intestinale associée à un traitement par AINS (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque sévère (voir rubrique 4.4).
- Comme tout autre AINS, le diclofénac est également contre-indiqué chez les patients chez lesquels l'utilisation d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS peut précipiter l'asthme, l'œdème de Quincke, l'urticaire ou la rhinite aiguë (c'est-à-dire les réactions de réactivité croisée induites par les AINS) (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Patients présentant une hémorragie cérébrovasculaire ou d'autres hémorragies ou affections sanguines actives.
- Patients présentant une dyscrasie sanguine.
- Patients présentant une dépression médullaire

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

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 gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous). Le diclofénac sodique doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'un lupus érythémateux disséminé ou d'une connectivité mixte.

Comme avec tout médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclooxygénase/prostaglandine, l'utilisation du diclofénac sodique peut altérer la fécondité et n'est donc pas recommandée chez les femmes qui tentent de contracter une grossesse. Chez les femmes qui ont des difficultés à contracter une grossesse ou qui subissent des examens de fertilité, il y a lieu d'envisager l'arrêt du diclofénac sodique.

Comme avec tout autre AINS, des réactions allergiques, dont des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent également se produire dans de rares cas avec le diclofénac sans qu'il y ait eu d'exposition préalable au 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.

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales potentiellement fatales ont été rapportées avec tous les AINS, y compris le diclofénac, et peuvent se produire à tous les stades du traitement, qu'il y ait ou non des symptômes précurseurs ou des antécédents d'événements gastro-intestinaux sévères. Elles ont généralement des conséquences plus graves chez les personnes âgées. En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale chez un patient traité par diclofénac, le traitement devra être interrompu.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Comme pour tout AINS, y compris le diclofénac, une surveillance médicale étroite est impérative et il conviendra d'être particulièrement prudent lorsque l'on prescrit du diclofénac à des patients qui présentent des symptômes indicateurs de troubles, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinaux (GI) (voir rubrique 4.8). Le risque d'hémorragie GI est plus élevé lorsque l'on augmente les doses d'AINS et chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, particulièrement en cas de complication par hémorragie ou de perforation et chez les patients âgés.

Pour réduire le risque de toxicité GI chez un patient qui présente des antécédents d'ulcère, particulièrement en cas de complication par hémorragie ou perforation, et si le patient est âgé, le traitement devra être instauré et poursuivi à la dose efficace la plus faible.

Un traitement associant des agents protecteurs (p. ex. des inhibiteurs de la pompe à proton ou du misoprostol) doit être envisagé chez ces patients, mais également chez les patients qui doivent prendre simultanément une faible dose d'acide acétylsalicylique (ASA)/aspirine ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité GI, particulièrement s'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier une hémorragie GI). La prudence est recommandée chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant pouvant augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les antiagrégants plaquettaires, tels que l'acide acétylsalicylique ou par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (voir rubrique 4.5).

Une surveillance médicale étroite et une prudence particulière sont également requises chez les patients présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn, car leur pathologie peut être exacerbée (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.

Asthme préexistant

Chez les patients atteints d'asthme, de rhinite allergique saisonnière, d'une congestion de la muqueuse nasale (c.-à-d. de polypes nasaux), d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'infections chroniques des voies respiratoires (notamment si ces infections sont liées à des symptômes évoquant une rhinite allergique), il est plus fréquent d'observer des réactions aux AINS telles qu'une exacerbation de l'asthme (ce que l'on appelle une intolérance aux analgésiques / un asthme dû aux analgésiques), un œdème de Quincke ou de l'urticaire que chez les autres patients. Il est dès lors recommandé d'être particulièrement prudent chez ces patients (il faut être prêt à les traiter en urgence). Ceci concerne également les patients qui sont allergiques à d'autres substances, notamment lorsqu'ils présentent des réactions cutanées, un prurit ou de l'urticaire.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves dont certaines ont été mortelles, incluant une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, ont été

Résumé des Caractéristiques du Produit

rapportées dans de très rares cas en association avec un traitement par AINS, y compris par diclofénac (voir rubrique 4.8). Les patients semblent être le plus exposés à ces réactions indésirables en début de traitement, la réaction se manifestant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Un traitement par diclofénac doit être interrompu dès l'apparition des premiers signes d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Effets hépatiques

Une surveillance médicale étroite est de rigueur lorsque l'on prescrit du diclofénac à des patients dont la fonction hépatique est altérée, car leur état pourrait être exacerbé.

Comme pour tout autre AINS, y compris le diclofénac, on peut observer une élévation d'une ou de plusieurs enzymes hépatiques. Pendant un traitement prolongé par diclofénac, il est conseillé, par mesure de précaution, d'instaurer une surveillance régulière de la fonction hépatique. Si l'anomalie des tests de la fonction hépatique persiste ou s'aggrave, si des signes ou des symptômes évocateurs d'une maladie hépatique se développent ou si d'autres manifestations apparaissent (p. ex. une éosinophilie, une éruption cutanée), le diclofénac sera interrompu. Une hépatite peut apparaître sans symptômes prodromiques lors de l'utilisation de diclofénac.

Il convient d'être prudent lorsque l'on utilise du diclofénac chez des patients atteints d'une porphyrie hépatique, car il pourrait déclencher une crise.

Effets rénaux

Étant donné qu'une rétention liquidienne et un œdème ont été signalés en association avec un traitement par AINS, y compris par diclofénac, la prudence sera de rigueur chez les patients insuffisants cardiaques ou insuffisants rénaux, les patients présentant des antécédents d'hypertension, les personnes âgées, les patients sous traitement concomitant par diurétiques ou recevant des médicaments susceptibles d'influencer fortement la fonction rénale ainsi que chez les patients présentant une perte volumique extracellulaire importante, quelle qu'en soit la cause, par exemple avant ou après une opération chirurgicale majeure (voir rubrique 4.3). Par mesure de précaution, il sera recommandé de surveiller la fonction rénale lorsque l'on utilise le diclofénac en pareilles circonstances. L'arrêt du traitement est généralement suivi par un retour à l'état avant traitement.

L'utilisation concomitante d'AINS, dont le diclofénac, avec des diurétiques, des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peut accroître le risque de diminution de la fonction rénale, y compris le risque d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lorsque la fonction rénale est compromise (voir rubrique 4.5).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaire

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

Les données issues des essais cliniques et des études épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'AINS (incluant le diclofénac sodique), en particulier à dose élevée (150 mg par jour) et à long terme, peut être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques cardiovasculaires sévères (notamment des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux). Pour réduire au minimum le risque potentiel d'événements indésirables cardiovasculaires chez les patients prenant un AINS, en particulier chez ceux qui présentent des

Résumé des Caractéristiques du Produit

facteurs de risque cardiovasculaire, il convient d'utiliser la plus faible dose efficace pendant la période la plus courte possible.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie cérébrovasculaire ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une évaluation minutieuse. Une évaluation similaire doit être réalisée avant d'instaurer un traitement à long terme chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme).

Effets hématologiques

Pendant un traitement prolongé par diclofénac, il est recommandé, comme pour tout autre AINS, de surveiller la numération globulaire.

Comme tout autre AINS, le diclofénac peut inhiber temporairement l'agrégation plaquettaire et allonger le temps de saignement. Les patients présentant des anomalies de l'hémostase doivent être soigneusement surveillés.

Patients âgés

La prudence est de rigueur chez les patients âgés pour des raisons médicales. Plus spécifiquement, il est recommandé d'utiliser la plus faible dose efficace chez les patients âgés affaiblis ou chez ceux ayant un faible poids corporel (voir rubrique 4.2).

Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, cardiovasculaire ou hépatique, et doivent donc faire l'objet d'un suivi étroit.

Les patients âgés présentent plus fréquemment des réactions indésirables aux AINS, en particulier des hémorragies et des perforations gastro-intestinales, qui peuvent avoir une issue fatale (voir « Effets gastro-intestinaux » et rubrique 4.8).

Interactions avec les AINS

L'utilisation concomitante de diclofénac et d'AINS systémiques, y compris d'inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée en raison de l'absence de preuve d'avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs (voir rubrique 4.5).

Signes d'infection masqués

Comme d'autres AINS, le diclofénac peut masquer les signes et symptômes d'une infection en raison de ses propriétés pharmacodynamiques.

Dans certains cas exceptionnels, la varicelle peut être à l'origine de complications infectieuses graves de la peau et des tissus mous. A ce jour, la responsabilité des AINS dans l'aggravation de telles infections ne peut être exclue. Il est donc recommandé d'éviter l'utilisation de Diclofenac Sandoz en cas de varicelle.

Lactose

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

Sodium

Diclofenac Sandoz 50 mg comprimés gastro-résistants contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

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

Les interactions suivantes incluent celles observées avec diclofénac comprimés gastro-résistants et/ou avec d'autres formes pharmaceutiques de diclofénac.

Interactions observées à prendre en compte

Inhibiteurs du CYP2C9

La prudence est de mise lorsque le diclofénac est prescrit en association avec des inhibiteurs du CYP2C9 (tels que le voriconazole, le fluconazole, amiodarone), car ces associations peuvent entraîner une élévation significative des concentrations plasmatiques maximales et de l'exposition au diclofénac.

Lithium

S'il est utilisé conjointement, le diclofénac peut augmenter la concentration plasmatique du lithium. Une surveillance de la concentration sérique de lithium est recommandée.

Digoxine

S'il est utilisé conjointement, le diclofénac peut augmenter la concentration plasmatique de digoxine. Une surveillance de la concentration sérique de digoxine est recommandée.

Diurétiques et agents antihypertenseurs

Comme d'autres AINS, l'utilisation concomitante de diclofénac et de diurétiques ou d'agents antihypertenseurs (p. ex. bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)) peut provoquer une diminution de l'effet antihypertenseur de ces produits. Une telle association doit donc être administrée avec précaution et il convient de mesurer régulièrement la tension artérielle des patients, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être correctement hydratés ; par ailleurs, il faut envisager de surveiller la fonction rénale après l'instauration d'une thérapie concomitante, puis périodiquement après celle-ci, en particulier en cas d'administration de diurétiques et d'IEC, en raison du risque accru de néphrotoxicité (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine et tacrolimus

Comme d'autres AINS, le diclofénac peut augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine et du tacrolimus en raison de l'effet sur les prostaglandines rénales. En outre, il a été signalé que la ciclosporine peut accroître de 100% les concentrations plasmatiques de diclofénac. Il doit donc être administré à des doses plus faibles que celles qui sont utilisées chez les patients ne recevant pas de ciclosporine ou tacrolimus.

Médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie

Le traitement concomitant avec des diurétiques d'épargne potassique, la ciclosporine, le tacrolimus ou le triméthoprime peut être associé à une élévation des taux de potassium sérique ; ce type de traitement combiné doit donc faire l'objet de contrôles réguliers (voir rubrique 4.4).

Antibactériens de type quinolone

On a rapporté des cas isolés de convulsions qui pourraient avoir été induits par une utilisation concomitante de quinolones et d'AINS.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Interactions anticipées à prendre en compte

Autres AINS et corticostéroïdes

L'administration concomitante de diclofénac et d'autres AINS systémiques ou de corticostéroïdes peut augmenter la fréquence d'effets indésirables gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants et agents antiplaquettaires

Il est recommandé d'être prudent, car l'administration concomitante pourrait augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 4.4). Bien qu'il ressorte des études cliniques que le diclofénac n'exerce aucune influence sur l'activité des anticoagulants, des cas témoignant d'un risque accru d'hémorragie en cas d'utilisation concomitante de diclofénac et d'anticoagulants ont été rapportés. Les patients recevant ce type de traitement doivent donc être étroitement suivis.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

L'administration concomitante d'AINS systémiques, incluant le diclofénac, et de ISRS peut accroître le risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Antidiabétiques

Des études cliniques ont démontré que le diclofénac peut être administré avec des agents antidiabétiques oraux sans que leur effet clinique ne soit influencé. Toutefois, quelques cas isolés signalent des effets d'hypoglycémie et d'hyperglycémie qui ont nécessité une modification de la posologie des antidiabétiques pendant un traitement par diclofénac. Pour cette raison, il est recommandé, à titre de précaution, de surveiller les taux de glucose sanguin pendant un traitement concomitant.

Des cas isolés d'acidose métabolique ont également été rapportés lorsque le diclofénac était co-administré avec la metformine, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante.

Phénytoïne

Lorsque la phénytoïne est utilisée en concomitance avec le diclofénac, il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne, compte tenu de l'augmentation probable de l'exposition à la phénytoïne.

Méthotrexate

La prudence est de mise lorsque des AINS, dont le diclofénac, sont administrés moins de 24 heures avant ou après le traitement par méthotrexate, car il peut en résulter une augmentation des concentrations plasmatiques du méthotrexate et une toxicité accrue de cette substance.

Colestipol et colestyramine

Le colestipol et la colestyramine peuvent ralentir ou réduire l'absorption du diclofénac. Par conséquent, il est recommandé de prendre le diclofénac au moins 1 heure avant, ou 4 à 6 heures après, l'administration de colestipol/colestyramine.

Inducteurs de la CYP2C9

Résumé des Caractéristiques du Produit

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 exercer des effets délétères sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon/du fœtus. Les données issues d'études épidémiologiques suggèrent l'existence d'un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après la prise d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines (comme les AINS) en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire augmentait de moins de 1% à environ 1,5%.

Ce risque est censé augmenter 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 induire une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires, ainsi qu'une augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale.

En outre, on a signalé une incidence accrue de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période organogénétique. Dans des études précliniques standards menées chez la souris, le rat ou le lapin, le diclofénac n'a montré aucun signe de potentiel tératogène.

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. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés après le traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux s'étant résorbés après l'arrêt du traitement. Par conséquent, pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, le diclofénac ne doit pas être utilisé, sauf en cas d'absolue nécessité. Si le diclofénac est utilisé lorsqu'une femme planifie une grossesse ou au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, il faut maintenir la dose à un niveau le plus faible possible, et le traitement doit être le plus court possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de la constriction 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 ou de constriction du canal artériel.

Pendant le dernier 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) ;
- la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à :
- un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à de très faibles doses ;
 - une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

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

Résumé des Caractéristiques du Produit

Allaitement

Comme d'autres AINS, le diclofénac est excrété en petites quantités dans le lait maternel. Par conséquent, le diclofénac ne doit pas être administré pendant l'allaitement, afin d'éviter tout effet indésirable chez le nourrisson.

Fertilité

Comme les autres AINS, l'utilisation de diclofénac peut influencer négativement la fertilité chez la femme. Il n'est dès lors pas recommandé chez les femmes qui tentent de concevoir un enfant. Chez les femmes qui éprouvent des difficultés à tomber enceintes ou qui subissent des tests de fertilité, l'arrêt du diclofénac doit être envisagé.

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

Diclofenac Sandoz n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables signalés dans le cadre des essais cliniques et/ou des notifications spontanées ou cas mentionnés dans la littérature (Tableau 1) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables du médicament sont classés par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. En outre, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable du médicament repose sur la convention suivante (CIOMS III) : 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 ($< 1/10\ 000$).

Les effets indésirables suivants incluent ceux observés avec les comprimés gastro-résistants de diclofénac et/ou avec d'autres formes pharmaceutiques de diclofénac, utilisées dans le cadre de traitements à court ou à long terme.

Tableau 1 : Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare :	Thrombocytopénie, leucopénie, anémie (y compris anémie hémolytique et aplasique), agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Rare :	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, (y compris hypotension et choc)
Très rare :	Angio-œdème (y compris œdème du visage)
Affections psychiatriques	
Très rare :	Désorientation, dépression, insomnies, cauchemars, irritabilité, trouble psychotique

Résumé des Caractéristiques du Produit

Affections du système nerveux

Fréquent :	Céphalées, étourdissements
Rare :	Somnolence
Très rare :	Paresthésie, troubles de la mémoire, convulsions, anxiété, tremblements, méningite aseptique, dysgueusie, accident vasculaire cérébral

Affections oculaires

Très rare :	Troubles visuels, vision floue, diplopie
-------------	--

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent :	Vertige
Très rare :	Acouphène, troubles de l'audition

Affections cardiaques

Très rare :	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 :	Asthme (y compris dyspnée)
Très rare :	Pneumopathie

Affections gastro-intestinales

Fréquent :	Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale, flatulences, diminution de l'appétit
Rare :	Gastrite, hémorragie gastro-intestinale, hématomèse, diarrhée hémorragique, méléna, ulcère gastro-intestinal (s'accompagnant ou non de saignements, de sténose gastro-intestinale ou d'une perforation pouvant entraîner une péritonite)
Très rare :	Colite (y compris colite hémorragique, colite ischémique et exacerbation d'une rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn), constipation, stomatite, glossite, affection œsophagienne, diaphragme de l'intestin, pancréatite
Fréquence indéterminée :	Colite ischémique

Affections hépatobiliaires

Fréquent :	Elévation des transaminases
Rare :	Hépatite, ictère, affection hépatique
Très rare :	Hépatite fulminante, nécrose hépatique, insuffisance hépatique

Résumé des Caractéristiques du Produit

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent :	Eruption cutanée
Rare :	Urticaire
Très rare :	Dermatite bulleuse, eczéma, érythème, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), dermatite exfoliative, alopecie, réaction de photosensibilité, purpura, purpura de Henoch-Schonlein, prurit

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare :	Lésions rénales aiguës (insuffisance rénale aiguë), hématurie, protéinurie, syndrome néphrotique, néphrite tubulo-interstitielle, nécrose papillaire rénale
-------------	---

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare :	Œdème
--------	-------

Les données issues des essais cliniques et des études épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation du diclofénac, en particulier à dose élevée (150 mg par jour) et à long terme, peut être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (notamment des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Website: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Il n'existe pas de tableau clinique typique d'un surdosage en diclofénac. Un surdosage peut provoquer des symptômes tels que des vomissements, une hémorragie gastro-intestinale, de la diarrhée, des vertiges, des acouphènes ou des convulsions. Dans l'éventualité d'une intoxication significative, une insuffisance rénale aiguë et des lésions hépatiques sont possibles.

Mesures thérapeutiques

La prise en charge d'une intoxication aiguë par des AINS consiste essentiellement en des mesures de soutien et en un traitement symptomatique. Des mesures de soutien et un traitement symptomatique doivent être administrés pour des complications telles qu'une hypotension, une insuffisance rénale, des convulsions, des troubles gastro-intestinaux et une dépression respiratoire.

Des mesures particulières telles qu'une diurèse forcée, une dialyse ou une hémoperfusion n'aideront probablement pas à éliminer les AINS, y compris le diclofénac, en raison de leur taux élevé de liaison aux protéines et de leur métabolisme intensif.

Résumé des Caractéristiques du Produit

L'administration de charbon activé peut être envisagée après l'ingestion d'une surdose potentiellement toxique ; en cas d'ingestion d'une surdose susceptible de menacer le pronostic vital, une décontamination gastrique (p. ex. vomissements, lavage gastrique) peut être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Diclofenac Sandoz contient comme principe actif le diclofénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien, doté de propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques prononcées. Son mécanisme d'action s'appuie essentiellement sur l'inhibition, expérimentalement prouvée, de la biosynthèse des prostaglandines.

La diminution de la synthèse de prostaglandines produit les effets suivants :

- réduction des symptômes inflammatoires par la suppression partielle d'un des principaux médiateurs de l'inflammation ;
- atténuation de la douleur, les prostaglandines étant tenues pour responsables de la sensibilisation des terminaisons nerveuses aux stimuli mécaniques ou aux substances libérées dans les tissus enflammés, telles que la bradykinine ;
- soulagement de la douleur de menstruation, qui est étroitement liée à un accroissement de l'activité utérine et à des concentrations élevées en prostaglandines dans le sang menstruel ;
- abaissement de la fièvre, étant donné que les prostaglandines (dont la production est accrue par les pyrogènes leucocytaires) interviennent au niveau du centre hypothalamique de la thermorégulation.

A des concentrations équivalentes à celles que l'on atteint chez l'homme, le diclofénac *in vitro* n'inhibe pas la biosynthèse de protéoglycane dans le cartilage.

Dans les maladies rhumatismales, les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques du Diclofenac Sandoz se traduisent par un soulagement marqué des symptômes (douleurs au repos et au mouvement, raideur matinale, gonflement des articulations, etc.), ainsi que par une amélioration de la capacité fonctionnelle.

Au cours d'études cliniques, une action analgésique prononcée du Diclofenac Sandoz a été mise en évidence dans les douleurs non rhumatismales, modérées ou graves.

Cette action se manifeste dans les 15 à 30 minutes. D'autre part, l'usage du Diclofenac Sandoz atténue les douleurs et diminue l'intensité de l'hémorragie dans la dysménorrhée primitive.

Dans les états post-traumatiques et post-opératoires, le Diclofenac Sandoz soulage rapidement les douleurs spontanées et au mouvement et réduit l'œdème d'origine inflammatoire et traumatique. L'association de Diclofenac Sandoz à des analgésiques morphiniques dans les douleurs post-opératoires permet de diminuer significativement la posologie de ces derniers.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Les données issues des essais cliniques ne fournissent qu'une expérience limitée quant à l'utilisation du diclofénac chez les patients pédiatriques souffrant d'arthrite chronique ou idiopathique juvénile (ACJ/AIJ). Dans une étude randomisée de 2 semaines, menée en double aveugle et en deux groupes parallèles sur des enfants âgés de 3 à 15 ans atteints de ACJ/AIJ, l'efficacité et l'innocuité de l'administration quotidienne de diclofénac, à raison de 2 à 3 mg/kg de poids corporel, a été comparé à celle d'acide acétylsalicylique (ASS, 50 à 100 mg/kg de poids corporel/j) et d'un placebo, chaque groupe contenant 15 patients. Au moment de l'évaluation globale, 11 des 15 patients traités par diclofénac et 6 sur les 12 traités par aspirine présentaient une amélioration contre 4 sujets des 15 traités par placebo, soit une différence statistiquement significative ($p < 0,05$). Le nombre d'articulations douloureuses avait diminué sous diclofénac et ASS, alors qu'il avait augmenté sous placebo. Dans une deuxième étude randomisée de 6 semaines, menée en double aveugle et en deux groupes parallèles sur des enfants âgés de 4 à 15 ans atteints de JRA/JIA, l'efficacité du diclofénac (dose quotidienne de 2 à 3 mg/kg de poids corporel, $n = 22$) s'est révélée comparable à celle de l'indométacine (dose quotidienne de 2 à 3 mg/kg de poids corporel, $n = 23$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après le passage par l'estomac, le diclofénac des comprimés gastro-résistants à 50 mg est complètement résorbé. La résorption est rapide mais peut être retardée par l'enrobage gastrorésistant des comprimés. La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 2 heures après la prise d'un comprimé gastro-résistant à 50 mg; elle s'élève en moyenne à 1,5 mcg/ml (5 nmol/l).

Pris pendant ou après le repas, le comprimé passe l'estomac plus lentement que s'il est pris avant le repas mais la quantité de diclofénac absorbée reste la même.

La concentration plasmatique est en proportion linéaire de la dose administrée.

Informations générales

Vu que près de la moitié d'un comprimé entérique administré est immédiatement métabolisée dans le foie (effet de "premier passage"), les surfaces sous les courbes de concentration (AUC) correspondent à environ la moitié de celles que l'on obtient après une dose parentérale équivalente (I.M. ou I.V.).

Le comportement pharmacocinétique n'est pas modifié lors d'administrations répétées. Il n'y a pas d'accumulation lorsque les intervalles posologiques recommandés sont respectés.

Chez les enfants à qui des doses équivalentes sont administrées (exprimées en mg par kg de poids corporel), on observe les mêmes taux plasmatiques que chez l'adulte.

Le diclofénac est lié à 99,7 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine (99,4 %). Il faut en tenir compte en cas d'association avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines. Le volume de distribution apparent est de 0,12 - 0,17 l/kg.

Le diclofénac pénètre dans le liquide synovial, où les concentrations maximales sont atteintes 2 à 4 heures après la concentration plasmatique maximale. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 - 6 heures. Deux heures seulement après avoir atteint les valeurs plasmatiques maximales, les concentrations de substance active sont plus élevées dans le liquide synovial que dans le plasma et le restent pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 heures.

Résumé des Caractéristiques du Produit

La biotransformation du diclofénac s'effectue en partie par glucuroconjugaison de la molécule intacte, mais surtout par hydroxylation simples et multiples et par méthylation entraînant la formation de différents métabolites phénoliques qui sont éliminés pour la plupart sous forme glucuroconjugée. Deux de ces métabolites phénoliques sont biologiquement actifs mais à un degré nettement moindre que le diclofénac.

La clairance d'élimination plasmatique totale du diclofénac est de 263 ± 56 ml/min (valeur moyenne \pm écart-type). La demi-vie plasmatique s'élève à 1 - 2 heures.

Quatre des métabolites, dont les deux actifs, ont également une demi-vie brève de 1 - 3 heures. Un autre métabolite a une demi-vie plus longue, mais il est pratiquement inactif.

Environ 60 % de la dose administrée sont éliminés dans les urines sous forme d'un glucuroconjugé du diclofénac et sous forme de métabolites également glucuroconjugés pour la plupart.

Moins d'un pourcent est excrété inchangé dans l'urine. Le reste de la dose est, après métabolisation, éliminé par la bile ou avec les fèces.

L'âge du patient n'a pas d'influence sur la résorption, le métabolisme et l'élimination du diclofénac.

Chez les insuffisants rénaux, la cinétique de dose unique ne permet pas de conclure à une accumulation de la substance active non métabolisée à condition que la posologie habituelle soit respectée. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, on a calculé qu'à l'état d'équilibre, la concentration plasmatique des métabolites hydroxylés est environ quatre fois supérieure à celle enregistrée chez les patients ayant une fonction rénale normale. Ces métabolites sont cependant finalement éliminés par voie biliaire.

En présence d'une hépatite chronique ou d'une cirrhose non décompensée, la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont les mêmes que chez les patients dont le foie est intact. Il résulte de tests in vitro et in vivo que le diclofénac est dépourvu d'effet mutagène, carcinogène et tératogène.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études de toxicologie en administration aiguë et répétée, génotoxicité, mutagénicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques visées. Dans les études précliniques standards menées chez l'animal, le diclofénac n'a montré aucun potentiel tératogène chez la souris, le rat ou le lapin.

Le diclofénac n'a eu aucun effet sur la fécondité des parents chez le rat. Il n'a pas influencé le développement prénatal, périnatal et postnatal de la progéniture, à l'exception d'effets foetaux minimaux observés à des doses toxiques pour la mère.

L'administration d'AINS (y compris de diclofénac) a induit une inhibition de l'ovulation chez le lapin ainsi qu'une inhibition de l'implantation et de la placentation chez le rat, et a conduit à une fermeture prématurée du canal artériel chez la rate gravide. Des doses de diclofénac toxiques pour la mère ont été associées à une dystocie, une prolongation de la gestation, une diminution

Résumé des Caractéristiques du Produit

de la survie des fœtus et un retard de croissance intra-utérine chez le rat. Les légers effets du diclofénac sur les paramètres de reproduction et la mise-bas, tout comme la constriction du canal artériel in utero, sont des conséquences pharmacologiques propres à cette classe d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement »).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium
Dioxyde de silicium colloïdal
Eudragit® L 30 D
Citrate de triéthyle
Talc
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PP/Alu) avec 30 ou 50 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE221322

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

Date de première autorisation : 19/02/2001

Date du dernier renouvellement : 07/12/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2022