RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diclofenac Sandoz Retard 100 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé à libération prolongée contient 119,0 mg de sucrose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimés enrobés ronds de couleur rose, biconvexes, à bords biseautés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique :
- des formes inflammatoires et dégénératives du rhumatisme: arthrite rhumatoïde, arthrose y compris la spondylarthrite
- de la périarthrite scapulo-humérale (dû à l'effet analgésique du diclofénac sodique)

Étant donné que la formulation de ce médicament est une formulation à libération prolongée, elle n'est pas indiquée lorsque l'on recherche une efficacité rapide (soulagement rapide de la douleur).

4.2 Posologie et mode d'administration

Informations générales
La posologie doit être ajustée au cas par cas. Il est possible de minimiser les effets indésirables en utilisant la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.4).

Posologie
Adultes
La dose quotidienne initiale recommandée est de 100-150 mg, administrés une fois par jour. La posologie journalière peut être augmentée jusqu'à 150 mg de diclofénac par un traitement additionnel avec des comprimés gastro-résistants ou des suppositoires à 25 ou 50 mg de diclofénac sodique.
Dans les cas de troubles peu sévères et dans un traitement à long terme, 100 mg par jour sont généralement suffisants.

La dose quotidienne maximale est de 150 mg.

Populations particulières
Insuffisance rénale
L'utilisation du diclofénac est contre-indiquée chez les patients présentant une grave altération de la fonction rénale ou une insuffisance rénale (voir rubrique 4.3).
Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ; par conséquent, aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé. Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsque le diclofénac est administré aux patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
L'utilisation du diclofénac est contre-indiquée chez les patients présentant une grave altération de la fonction hépatique ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).
Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ; par conséquent, aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé. Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsque le diclofénac est administré aux patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
Diclofenac Sandoz Retard ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent compte tenu du dosage.

Sujets âgés (65 ans ou plus)
Les patients âgés doivent être traités avec la dose efficace la plus faible (voir également rubrique 4.4).
La posologie doit être ajustée conformément à l'état de santé du patient, en particulier chez les patients âgés affaiblis ou chez ceux ayant un faible poids corporel.

Mode d'administration
Lorsque les symptômes sont les plus prononcés la nuit ou le matin, Diclofenac Sandoz Retard sera pris de préférence le soir.
Diclofenac Sandoz Retard ne doit pas être divisé ou mâché.
Les comprimés doivent être avalés de préférence entiers, avec de quoi boire, pendant un repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Ulcère, saignement ou perforation de l'estomac ou de l'intestin actifs (voir également rubrique 4.4)
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale liée à un traitement antérieur par AINS (voir rubriques 4.4 et 4.8)
- Présence ou antécédents d'un(e) ulcère/hémorragie peptique récurrent(e) (deux ou plusieurs épisodes distincts d'un ulcère ou d'une hémorragie avéré(e)) (voir rubrique 4.4 et 4.8)
- Dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)
- Grave altération de la fonction hépatique et insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)
- Grave altération de la fonction rénale et insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)
- Comme tout autre AINS, le diclofénac est également contre-indiqué chez les patients qui ont expérimenté des crises d'asthme, des angio-œdèmes, d'urticaire ou de rhinite aiguë suite à l'administration d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS (par ex. réaction croisée provoquée par des AINS) (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Hémorragies ou troubles hémorragiques actifs
- Dyscrasie sanguine
- Dépression médullaire osseuse
- Insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV)
- Cardiopathie ischémique
- Artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités
Les effets indésirables peuvent être réduits en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.2 et Risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Le diclofénac sodique doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent de lupus érythémateux disséminé et d'une connectivité mixte.

Comme tout médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclooxygénase/prostaglandine, le diclofénac sodique peut altérer la fertilité et il n'est donc pas recommandé chez les femmes qui tentent de concevoir. Chez les femmes qui éprouvent des difficultés à tomber enceintes ou qui subissent des tests de fertilité, l'arrêt du diclofénac sodique doit être envisagé (voir rubrique 4.6).

Effets gastro-intestinaux (GI)
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.

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 GI ou dont les antécédents évoquent une ulcération, une hémorragie ou une perforation gastrique ou intestinale (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 médicaments 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 des médicaments contenant une faible dose d'acide acétylsalicylique (ASA) ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier lorsqu'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier toute hémorragie GI). La prudence est recommandée chez les patients recevant une médication concomitante susceptible d'accroître le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine ou les médicaments antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Une surveillance médicale étroite sera nécessaire et il conviendra également de faire preuve de prudence chez les patients présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn, car leur affection 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, une nécrolyse épidermique toxique, et l'éruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée ont été rapportées dans de très rares cas en association avec un traitement 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.

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 à la substance active. 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 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 cliniques 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. 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.

Lorsque des AINS, notamment le diclofénac, sont combinés à des diurétiques, des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, le risque d'aggravation de la fonction rénale, voire d'une insuffisance rénale aiguë, peut être accru chez certains patients, particulièrement lorsque la fonction rénale de ces patients est compromise (voir rubrique 4.5).

Effets cardiovasculaires et effets cérébrovasculaires
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients qui ont des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA I) car des cas de rétention hydrique et d'œdème ont été signalés lors d'un traitement par AINS.

Les données issues d'essais cliniques et les données épidémiologiques mettent systématiquement en évidence un risque accru d'événements thrombotiques artériels (ex. : infarctus du myocarde ou AVC), associé à l'utilisation du diclofénac, notamment à une dose élevée (150 mg par jour) et en cas de traitement à long terme.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (NYHA I) ou des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs (voir rubrique 4.3 concernant le fait que le diclofénac ne devrait pas être prescrit aux patients souffrant de problèmes cardiovasculaires).

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 faire attention aux signes et aux symptômes de graves événements thrombotiques artériels (ex. : douleur thoracique, dyspnée, faiblesse, retard de la parole) qui peuvent survenir sans signes précurseurs. Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin dans ces cas.

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 (65 ans et plus)
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 ils doivent donc faire l'objet d'un suivi étroit.
Les patients âgés présentent plus fréquemment des effets indésirables aux AINS, en particulier des hémorragies et des perforations gastro-intestinales, qui peuvent avoir une issue fatale (voir rubrique 4.2).

Interaction avec les AINS
L'administration concomitante de diclofénac et d'AINS systémiques, dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, est à éviter compte tenu de l'absence de preuves d'un quelconque bénéfice synergique ainsi que 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. À 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 Retard en cas de varicelle.

Diclofenac Sandoz Retard contient du sodium et du saccharose
Ce médicament contient 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.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé à libération prolongée, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

A. 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 fluconazole, l'amiodarone, le voriconazole et la sulfinpyrazone), car ces associations peuvent entraîner une élévation significative des concentrations plasmatiques maximales et de l'exposition au diclofénac. La coadministration du voriconzole a entraîné une augmentation de respectivement 78% et 114% de l'ASC et de la C_{max} du diclofénac.

Inducteurs du CYP2C9
La prudence est de mise lorsque le diclofénac est prescrit en association avec des inducteurs du CYP2C9 (comme la rifampicine). Cela peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques 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 médicaments antihypertenseurs
Les AINS, notamment le diclofénac, peuvent réduire l'effet des diurétiques et des antihypertenseurs. Dès lors, toute association doit être administrée avec prudence et les patients, particulièrement s'ils sont âgés, doivent faire régulièrement contrôler leur tension artérielle. Lorsque des AINS, notamment le diclofénac, sont combinés à des diurétiques, à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, le risque d'aggravation de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à une insuffisance rénale aiguë (généralement réversible), peut être accru chez certains patients, particulièrement lorsque la fonction rénale de ces patients est compromise (p. ex. patients déshydratés ou patients âgés). L'association doit dès lors être administrée avec prudence chez ces patients, notamment s'ils sont 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'inhibiteurs de l'ECA, en raison du risque accru de néphrotoxicité (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine
Le diclofénac, comme tout autre AINS, peut augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine en raison de l'effet exercé sur les prostaglandines rénales. En outre, on a signalé que la ciclosporine pouvait augmenter les concentrations plasmatiques du diclofénac d'environ 100 %. Le diclofénac sera dès lors administré à une dose plus faible que celle administrée à une personne ne recevant pas de ciclosporine.

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.

B. Interactions anticipées à prendre en compte

Autres AINS et corticostéroïdes
Une administration concomitante de diclofénac et d'autres AINS ou corticostéroïdes systémiques peut accroître la fréquence des effets GI indésirables (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante d'acide acétylsalicylique réduit la concentration plasmatique du diclofénac sans en compromettre l'efficacité clinique.

Anticoagulants et médicaments antiplaquettaires
Il convient d'être prudent, car l'administration concomitante de ces substances pourrait accroître le risque d'hémorragie (voir rubrique 4.4). Bien que les investigations cliniques ne semblent pas indiquer que le diclofénac influence l'effet des anticoagulants, certains rapports font état d'une augmentation du risque hémorragique chez les patients traités conjointement par diclofénac et anticoagulants. Une surveillance étroite de ces patients est dès lors recommandée.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
L'administration concomitante d'AINS (incluant le diclofénac) et de SSRI systémiques 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 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.

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
Le diclofénac peut inhiber la clairance tubulaire rénale du méthotrexate, entraînant ainsi une augmentation des taux de méthotrexate. La prudence est recommandée lorsque des AINS, y compris le diclofénac, sont administrés moins de 24 heures avant ou après un traitement par méthotrexate, car les concentrations sanguines du méthotrexate peuvent augmenter et la toxicité de cette substance peut être accrue.

Colestipole et cholestyramine
Le colestipole/la cholestyramine peuvent retarder ou réduire l'absorption du diclofénac. Il est dès lors recommandé de prendre le diclofénac au moins 1 heure avant ou 4 à 6 heures après l'administration de colestipole/cholestyramine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet néfaste sur la grossesse et/ou le développement embryofœtal. Des données émanant d'études épidémiologiques suggèrent qu'il existe un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires passait de moins de 1 % à environ 1,5 %.
On pense que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez les animaux, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines induit une augmentation de la perte d'embryon avant et après l'implantation, ainsi qu'une létalité embryofœtale.
En outre, une incidence plus élevée de diverses malformations, notamment des malformations cardiovasculaires, a été signalée chez les animaux traités par inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

À partir de la 20e 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, il y a eu des cas de constriction du canal artériel après le traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont été résolus 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 20e semaine d'aménorrhée. Le traitement avec diclofénac doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

Durant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à:
- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus) ;

la mère et le nouveau-né, à la fin de la 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 retard ou un allongement du travail.

Par conséquent, le diclofénac 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 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

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

Toutefois, les patients développant des troubles de la vision, des sensations vertigineuses, des vertiges, une somnolence ou tout autre trouble du système nerveux central, pendant la prise du diclofénac, devront éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables signalés dans le cadre des essais cliniques et/ou les notifications spontanées ou les cas mentionnés dans la littérature (Tableau ci-dessous) 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 (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants comprennent les effets indésirables mentionnés pour le diclofénac sous la forme de comprimés gastro-résistants et/ou d'autres formes pharmaceutiques du diclofénac, utilisés à court ou à long terme.

Tableau : Effets indésirables du médicament

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 de la face)
Affections psychiatriques		
	Très rare :	Désorientation, dépression, insomnies, cauchemars, irritabilité, trouble psychotique, anxiété
Affections du système nerveux		
	Fréquent :	Céphalées, étourdissements
	Rare :	Somnolence
	Très rare :	Paresthésie, troubles de la mémoire, convulsions, tremblements, méningite aseptique, dysgueusie, accident vasculaire cérébral
Affections oculaires		
	Très rare :	Baisse de la vue, vision floue, diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
	Fréquent :	Vertige
	Très rare :	Acouphène, troubles de l'audition
Affections cardiaques		
	Peu fréquent* :	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, douleur thoracique
	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, hématémèse, diarrhée hémorragique, méléna, ulcère gastro-intestinal (s'accompagnant ou non de saignements ou d'une perforation)
	Très rare :	Colite (y compris colite hémorragique et exacerbation d'une rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn), constipation, stomatite (notamment stomatite ulcéreuse), glossite, affection œsophagienne, diaphragme de l'intestin, pancréatite
	Fréquence indéterminée :	Colite ischémique
Affections hépatobiliaires		
	Fréquent :	Élévation des transaminases
	Rare :	Hépatite, ictère, affection hépatique
	Très rare :	Hépatite fulminante, nécrose hépatique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Fréquent :	Éruption cutanée
	Rare :	Urticaire
	Très rare :	Dermatite bulleuse, eczéma, érythème, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), dermatite exfoliative, alopécie, réaction de photosensibilité, purpura (notamment purpura de Henoch-Schönlein), prurit
	Fréquence indéterminée :	Erythème pigmenté fixe, éruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée
Affections du rein et des voies urinaires		
	Très rare :	Insuffisance rénale aiguë, hématurie, protéinurie, syndrome néphrotique, néphrite tubulo-interstitielle, nécrose papillaire rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Rare :	Œdème

*La fréquence reflète les données obtenues dans le cadre du traitement à long terme, utilisant des doses élevées de diclofénac (150 mg/jour).

Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée (voir rubriques 4.3 et 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, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-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, dont le diclofénac, 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.

L'administration de charbon activé peut être envisagée après l'ingestion d'une dose potentiellement toxique, et une décontamination gastrique (p. ex. vomissements, lavage de l'estomac) après l'ingestion d'une dose potentiellement mortelle.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action
Diclofenac Sandoz Retard contient l'inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, le diclofénac sodique. Ce dérivé de l'acide phénylacétique est doté de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques.
L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines (qui a été démontrée lors des expériences) est considérée comme étant son mécanisme d'action principal. Les prostaglandines jouent un rôle médiateur fondamental dans l'inflammation, la douleur et la fièvre.

Effets pharmacodynamiques
Dans les maladies rhumatismales, les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques du diclofénac sodique déclenchent une réponse clinique qui se caractérise par un soulagement important des signes et des symptômes, tels qu'une douleur au repos, une douleur au mouvement, une raideur articulaire matinale et un gonflement des articulations, ainsi que par une amélioration de la capacité fonctionnelle.

Grâce à Diclofenac Sandoz Retard, la substance active est libérée de manière contrôlée. L'effet des comprimés est ainsi prolongé. Les comprimés à libération prolongée de diclofénac sodique conviennent particulièrement bien aux patients nécessitant une dose journalière de 100 mg. Ces patients ne doivent prendre Diclofenac Sandoz Retard qu'une seule fois par jour, ce qui simplifie le traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
On peut déduire, à partir de l'élimination de diclofénac et de ses métabolites hydroxylés, que la même quantité de diclofénac est proportionnellement libérée et absorbée des comprimés à libération prolongée de diclofénac sodique et des comprimés gastrorésistants.
Probablement en raison d'un effet de premier passage, la disponibilité systémique du diclofénac des comprimés à libération prolongée de diclofénac est d'environ 82 % d'une dose équivalente administrée sous la forme de comprimés gastrorésistants.

Étant donné que la libération du principe actif est plus lente, le pic de concentration plasmatique est plus faible que les pics obtenus via les formes de dosage conventionnelles. Des pics de concentration plasmatique moyens de 0,5 microgramme/ml (1,6 micromole/l) sont atteints en moyenne 4 heures après l'ingestion d'un comprimé à libération prolongée de 100 mg de diclofénac sodique.
Par ailleurs, une concentration de 13 nanogrammes/ml (40 nanomoles/l) est encore décelable 24 heures après l'ingestion de comprimés à libération prolongée de 100 mg de diclofénac sodique.

Le passage d'un comprimé gastro-résistant par l'estomac est plus lent lorsqu'il est ingéré avec ou après un repas que s'il est pris avant le repas. La quantité de diclofénac absorbée reste la même. Pour cette raison, les comprimés gastro-résistants de diclofénac sodique seront pris de préférence avant les repas.

Ce n'est pas le cas des comprimés à libération prolongée de diclofénac sodique, où une rapidité d'action n'est pas nécessaire. Un comprimé à libération prolongée de diclofénac sodique contient une plus grande quantité de diclofénac. Pour réduire au minimum le risque des effets gastro-intestinaux indésirables, les comprimés à libération prolongée de diclofénac sodique doivent être pris de préférence pendant le repas.
La prise de nourriture n'a pas d'influence clinique pertinente sur l'absorption et sur la disponibilité systémique des comprimés à libération prolongée de diclofénac sodique.

Étant donné qu'environ la moitié de la substance active est métabolisée au cours de son premier passage dans le foie (effet de premier passage), la biodisponibilité après l'ingestion orale représente environ 50 % de l'absorption observée après l'administration parentérale d'une dose équivalente.

Le comportement pharmacocinétique ne varie pas après administration répétée. Aucune accumulation ne se produit pour autant que les intervalles recommandés entre les doses soient respectés.

Les concentrations minimales sont d'environ 22 ng/ml (70 nmol/l) pendant un traitement par une comprimé à libération prolongée de diclofénac sodique de 100 mg, une fois par jour.

Distribution
Le pourcentage de liaison de diclofénac aux protéines sériques est de 99,7 %, principalement à l'albumine (99,4 %).
Le volume de distribution apparent calculé est de 0,12 - 0,17 l/kg.

Le diclofénac pénètre dans le liquide synovial où les pics de concentration sont mesurés 2 à 4 heures après que les valeurs plasmatiques maximales ont été atteintes. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Deux heures après avoir atteint les valeurs plasmatiques maximales, les concentrations de la substance active sont déjà plus élevées dans le liquide synovial que dans le plasma. Elles restent élevées pendant une durée maximale de 12 heures.

Le diclofénac et ses métabolites traversent le placenta et des traces de diclofénac ont été retrouvées dans le lait maternel (100 ng/ml). La quantité que l'on estime ingérée par un nourrisson allaité équivaut à 0,03 mg/kg/dose journalière.

Biotransformation
La biotransformation du diclofénac s'effectue en partie par glucoroconjugaison de la molécule intacte, mais principalement par hydroxylation simple et multiple et par méthoxylation, ce qui entraîne la formation de plusieurs métabolites phénoliques (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy, 5'-hydroxy, 4',5'-dihydroxy-, 3'-hydroxy-4'-méthoxy-diclofénac) dont la plupart sont convertis en glucuroconjugués. Deux de ces métaboliques phénoliques sont biologiquement actifs, mais dans une moindre mesure que le diclofénac.

Elimination
La clairance systémique totale du diclofénac dans le plasma est de 263 ± 56 ml/min (valeur moyenne ± ET). La demi-vie terminale dans le plasma est de 1 à 2 heures.
Quatre des métabolites, parmi lesquels deux sont des métabolites actifs, ont une courte demi-vie plasmatique de 1-3 heures. Un métabolite, 3'-hydroxy-4'-méthoxy-diclofénac, possède une demi-vie plasmatique bien plus longue. Ce métabolite est toutefois pratiquement inactif.

Environ 60 % de la dose administrée sont sécrétés dans l'urine sous la forme de métabolites issus de l'un de ces processus ; moins de 1 % est excrété sous une forme inchangée. Le reste de la dose est éliminé dans les fèces par la bile, sous la forme de métabolites.

Linéarité/non-linéarité
Il existe une relation linéaire entre la quantité absorbée et l'ampleur de la dose.

Populations particulières
Aucune différence liée à l'âge n'a été observée quant à l'absorption, au métabolisme ou à l'excrétion de la substance active.

Chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale, aucune accumulation de la substance active sous une forme inchangée ne peut être déduite à partir de la cinétique de dose unique lorsque la posologie habituelle est respectée. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, les taux des métabolites hydroxylés à l'état d'équilibre théorique sont environ 4 fois plus élevés que ceux observés chez les sujets normaux.
Toutefois, les métabolites sont finalement éliminés par voie biliaire.

Chez les patients atteints d'une hépatite chronique ou d'une cirrhose non décompensée, la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont identiques à ceux des patients n'ayant pas de maladie du foie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour les humains aux doses thérapeutiques prévues. Ces données reposent sur des études conventionnelles évaluant la toxicité aiguë et la toxicité à dose répétée, ainsi que la génotoxicité, la mutagénicité et la carcinogénicité du diclofénac.

Des études de toxicité sur la reproduction ont mis en évidence les résultats suivants :
- L'administration d'AINS (y compris le diclofénac) a inhibé l'ovulation chez le lapin ainsi que l'implantation et la placentation chez le rat, et a entraîné la 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 de la survie du fœtus et un retard de croissance intra-utérine chez le rat.
- Le diclofénac n'a eu aucun effet sur la fertilité des parents chez le rat et n'a présenté aucun signe de potentiel tératogène dans des études standards de développement embryo-fœtal menées chez la souris, le rat ou le lapin ; de même, à l'exception des effets fœtaux observés aux doses toxiques pour la mère, il n'a pas influencé le développement prénatal, périnatal et postnatal de la progéniture.

Les 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 et 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre (E551)
Alcool cétylique
Stéarate de magnésium (E470b)
Povidone K30 (E1201)
Saccharose
Hypromellose (E464)
Oxyde de fer rouge (E172)
Polysorbate 80 (E433)
Talc (E553B)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 8000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés à libération prolongée sont présentés sous plaquettes en PVC/PE/PVDC/Aluminium contenues dans une boîte en carton.

Présentations :
10, 20, 21, 30, 50, 60, 100, 100 x 1, 300 et 500 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

Diclofenac Sandoz Retard 100 mg : BE208896

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

Date de première autorisation : 17 janvier 2000
Date de dernier renouvellement : 9 août 2010

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

Date de mise à jour du texte : 09/2025
Date d'approbation du texte : 09/2025

Date d'approbation d'AFMPS : 11/2025