

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diclofenac Sandoz 20 mg/g gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de gel contient 23,2 mg de diclofénac diéthylammonium (correspondant à 20 mg de diclofénac sodique).

Excipient(s) à effet notoire : 0,2 mg de butylhydroxytoluène dans 1 gramme de gel.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel

Gel blanc visqueux avec une odeur caractéristique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes et adolescents âgés de 14 ans et plus

Pour le soulagement de la douleur, de l'inflammation et du gonflement :

- lésions des tissus mous : pour soulager l'inflammation post-traumatique des tendons, des ligaments, des muscles et des articulations, par exemple en cas d'entorse, de foulure et d'hématome, de douleur dorsale (traumatismes sportifs) ;
- formes localisées de rhumatisme des tissus mous, par exemple, tendinite, épicondylite du coude, bursite, syndrome main-pied et périarthropathie.

Adultes (18 ans et plus)

- traitement de l'arthrite légère dans les articulations des genoux et des doigts.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents de 14 ans et plus

Diclofenac Sandoz est utilisé 2 fois par jour (de préférence le matin et le soir) et apporte un soulagement durable de la douleur pendant une durée allant jusqu'à 12 heures.

Selon la taille de la zone touchée à traiter, une quantité de la taille d'une cerise à une noix est nécessaire et correspondant à 2 - 4 g de gel (46,4 - 92,8 mg de sel de diclofénac diéthylammonium) équivalent à 40 - 80 mg de diclofénac sodique. Cette quantité suffit pour traiter une zone d'environ 400 - 800 cm².

Patients âgés (65 ans et plus)

La dose habituelle chez l'adulte peut être utilisée pour le traitement des personnes âgées. En raison du profil d'effets indésirables potentiels, les personnes âgées doivent être surveillées attentivement.

Insuffisance rénale

Aucune réduction de dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

Aucune réduction de dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

La durée d'utilisation dépend des symptômes, de la maladie sous-jacente et de la réponse clinique obtenue.

- Pour le traitement des lésions des muscles, des tendons et du tissu conjonctif : le médicament peut être utilisé sans avis médical pendant une durée maximale de 14 jours chez les adultes.
- Pour le traitement de l'arthrite (uniquement chez les adultes âgés de 18 ans et plus) : la préparation peut être utilisée sans avis médical pendant une durée maximale de 21 jours.
- Si les symptômes ne s'améliorent pas ou s'aggravent après 7 jours de traitement, un médecin doit être consulté.

Population pédiatrique

Les données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi disponibles pour les enfants et les adolescents âgés de moins de 14 ans sont insuffisantes (voir également la rubrique 4.3).

Chez les adolescents âgés de 14 ans et plus, si ce médicament est nécessaire pendant plus de 7 jours pour soulager la douleur ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé au patient/à ses parents de consulter un médecin.

Mode d'administration

Voie cutanée.

Le gel est appliqué en couche fine sur les parties affectées du corps et massé doucement sur la peau.

Ensuite, les mains doivent être essuyées avec une serviette en papier, puis lavées, sauf si les mains sont la zone à traiter.

Ne pas mettre en contact avec les yeux ou la bouche.

Si une trop grande quantité de gel est accidentellement appliquée, l'excès de gel doit être essuyé avec une serviette en papier.

La serviette en papier doit être jetée dans les ordures ménagères afin d'éviter que le produit non utilisé n'atteigne l'environnement aquatique.

Avant d'appliquer un bandage (voir également la rubrique 4.4), laisser sécher le gel pendant quelques minutes sur la peau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité, telles qu'asthme, urticaire, angio-œdème ou rhinite aiguë, en réponse à l'acide acétylsalicylique ou à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Sur des lésions ouvertes, des zones enflammées ou infectées de la peau, ainsi que sur de l'eczéma ou des muqueuses
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)
- Chez les enfants et les adolescents de moins de 14 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La possibilité d'effets indésirables systémiques (associés aux formulations systémiques de diclofénac) doit être prise en compte, si la préparation est utilisée à des doses plus élevées et pendant des durées plus longues que celles recommandées (voir rubrique 4.2).

Diclofenac Sandoz doit être appliqué uniquement sur une peau intacte, ne présentant pas de maladie ni de lésion. Le médicament ne doit pas entrer en contact avec les yeux et les muqueuses et il ne doit pas être pris par voie orale (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Si une éruption cutanée survient pendant le traitement par Diclofenac Sandoz, le traitement doit être interrompu.

Une photosensibilité peut survenir pendant le traitement, avec l'apparition de réactions cutanées après une exposition à la lumière du soleil.

Diclofenac Sandoz peut être utilisé avec des bandages non occlusifs, mais pas avec un pansement occlusif hermétique.

Il doit être conseillé aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils fument ou se trouvent à proximité de flammes, en raison du risque de brûlures sévères. Diclofenac Sandoz contient de la paraffine qui est potentiellement inflammable quand elle s'accumule sur du tissu (vêtements, literie, pansements, etc.). Le lavage des vêtements et des draps peut réduire l'accumulation du produit, mais ne l'élimine pas totalement.

Diclofenac Sandoz contient du butylhydroxytoluène, qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

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

Étant donné que l'absorption systémique du diclofénac est très faible en cas d'application topique, la probabilité d'interactions est faible dans l'utilisation prévue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La concentration systémique en diclofénac après une administration topique est plus faible qu'avec les formulations par voie orale. En tenant compte de l'expérience du traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec absorption systémique, les éléments suivants sont recommandés :

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait nuire à la grossesse et/ou au développement embryonnaire/fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire était augmenté de moins de 1 %, jusqu'à environ 1,5 %. On estime que le risque augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines s'est révélée entraîner une perte pré- et post-implantatoire et une létalité embryon-fœtale accrues. En outre, des incidences accrues de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'utilisation de Diclofenac Sandoz pendant la grossesse. Même si l'exposition systémique à Diclofenac Sandoz atteinte après une administration topique est plus faible par rapport à celle observée à la suite d'une administration par voie orale, le risque d'effets

délétères éventuels chez l'embryon ou le fœtus n'est pas connu. Pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, Diclofenac Sandoz ne doit pas être utilisé sauf en cas de nécessité absolue. En cas d'utilisation, la dose doit être la plus faible et la durée du traitement la plus courte possible.

Un risque d'insuffisance rénale fœtale avec oligoamnios ultérieur a été observé lorsque des AINS (notamment le diclofénac) ont été utilisés à partir de la 20^e semaine de grossesse.

Au cours du troisième trimestre de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer *le fœtus* à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligoamnios (voir ci-dessus) ;

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

- un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses.
- une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

Par conséquent, Diclofenac Sandoz est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Allaitement

Diclofenac passe en petites quantités dans le lait maternel. Cependant aux doses thérapeutiques de Diclofenac Sandoz, aucun effet chez l'enfant allaité n'est attendu. Du fait du manque d'études cliniques contrôlées chez la femme allaitante, le médicament ne doit être utilisé chez la femme qui allaite, que sur conseil d'un professionnel de santé. Dans ces circonstances, le gel de diclofénac ne doit pas être appliqué sur les seins des mères qui allaitent, ni ailleurs sur de grandes surfaces de peau ou pendant une période prolongée (voir rubrique 4.4).

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

L'utilisation topique de diclofénac 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

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1,000, < 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$) ; Très rare ($< 1/10,000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables au médicament sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Très rare:	Eruption pustuleuse
Affections du système immunitaire	
Très rare:	Hypersensibilité (y compris urticaire), angio-œdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare:	Asthme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent:	Dermatite (y compris dermatite de contact), rash, érythème, eczéma, prurit
Rare:	Dermatite bulleuse
Très rare:	Réaction de photosensibilité

La possibilité de réactions indésirables systémiques (par exemple, effets indésirables rénaux, hépatiques ou gastro-intestinaux, réactions systémiques d'hypersensibilité) ne peut pas être exclue lorsque ce médicament est appliqué sur de grandes surfaces de peau ou pendant une durée prolongée.

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.afmmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmmps.be.

4.9 Surdosage

En raison de la faible absorption systémique du diclofénac topique, un surdosage est peu probable. Si la dose recommandée est nettement dépassée, le gel doit être retiré de la peau à l'aide d'une serviette en papier. La serviette en papier doit être jetée dans les ordures ménagères afin d'éviter que le produit non utilisé n'atteigne l'environnement aquatique.

Des effets indésirables similaires à ceux observés après un surdosage de diclofénac systémique peuvent survenir si le gel de diclofénac est accidentellement ingéré (1 tube de 50 g contient une quantité de substance active équivalant à 1 000 mg de diclofénac sodique).

En cas d'ingestion accidentelle entraînant des réactions indésirables systémiques significatives, les mesures thérapeutiques générales normalement adoptées pour traiter un empoisonnement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisées. Un lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé doivent être envisagés, en particulier dans un délai court après l'ingestion.

Aucun antidote spécifique n'est connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits topiques pour les douleurs articulaires et musculaires ; préparations anti-inflammatoires, non stéroïdiens pour usage topique
code ATC: M02AA15

Mécanisme d'action

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) disposant de propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques prononcées. Le principal mécanisme d'action thérapeutique du diclofénac est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par le biais de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2).

Efficacité et sécurité cliniques

Le gel de diclofénac est destiné à un usage topique et dispose de propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. En cas d'inflammation et de douleur d'origine traumatique ou rhumatismale, le gel de diclofénac soulage la douleur et le gonflement, améliore la mobilité du patient et raccourcit le délai nécessaire pour reprendre des activités quotidiennes normales.

D'après les résultats d'une étude sur l'entorse de cheville (VOPO-P-307), un gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g a soulagé la douleur en un délai court et de manière efficace : selon l'évaluation fournie par les patients traités par le gel de diclofénac, 2 jours après le début du traitement, la douleur associée au mouvement était réduite de 32 mm sur une Échelle Visuelle

Analogique (EVA) de 100 mm, par rapport à une diminution de 18 mm chez les patients ayant reçu un traitement par placebo ($p < 0,0001$).

Le critère d'évaluation principal, c'est-à-dire l'EVA au Jour 4, a diminué de 49 mm sur Échelle Visuelle Analogique de 100 mm d'après l'évaluation des patients traités par un gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g, par rapport à une diminution de 25 mm observée chez les patients traités par placebo. Le gel de diclofénac a montré une différence d'efficacité statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

Le gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g s'est également avéré efficace dans le traitement du gonflement : sept jours après le début du traitement, la différence médiane entre la circonférence de la cheville lésée et celle de la cheville controlatérale était de 0,3 cm après un traitement par le gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g et de 0,9 cm après un traitement par placebo ($p < 0,0001$).

D'autres données probantes appuyant l'efficacité du gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g montrent que la durée médiane nécessaire pour réduire de 50 % la douleur ressentie pendant un mouvement était de 4 jours avec un traitement par gel de diclofénac et de 8 jours avec un traitement par placebo ($p < 0,0001$). En ce qui concerne la douleur pendant un mouvement, la durée médiane nécessaire pour obtenir une valeur exprimée de 30 mm ou moins sur l'Échelle Visuelle Analogique (EVA) était de 4 jours dans les deux groupes recevant le traitement actif par rapport à une durée médiane de 9 jours dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Le traitement par un gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g a donc accéléré le processus de guérison d'au moins 4 jours.

L'étude VOPO-P-307 a également évalué la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement de la douleur causée par une entorse de la cheville. Au Jour 5 du traitement, 84 % des patients traités par le gel au sel de diéthylamine de diclofénac (23,2 mg/g de gel) ont évalué leur satisfaction comme étant bonne, très bonne ou excellente, par rapport à 23 % de ceux traités par placebo ($p < 0,0001$).

Dans une analyse *post hoc*, tous les patients présentant une entorse de la cheville de catégorie I ou II ont été classés selon que leur valeur de douleur (POM) sur l'Échelle Visuelle Analogique au début de l'étude ou pendant un mouvement était inférieure ou supérieure à 80 mm et l'efficacité a été évaluée dans tous les sous-groupes.

Quatre jours après le début du traitement, le gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g s'est avéré nettement plus efficace que le placebo pour réduire la douleur ressentie pendant un mouvement (principal critère d'évaluation de l'efficacité), tant dans le groupe de patients indiquant une douleur supérieure à 80 mm au début de l'étude (diclofénac en gel 56,4 mm ; placebo 27,2 mm ; $p < 0,0001$) que chez ceux indiquant une valeur inférieure à 80 mm (diclofénac en gel 44 mm ; placebo 25 mm ; $p < 0,0001$).

Du fait de sa base hydroalcoolique, le gel exerce également un effet rafraîchissant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La quantité de diclofénac absorbé à travers la peau est proportionnelle à la surface de la zone traitée et dépend à la fois de la dose totale appliquée et du degré d'hydratation de la peau. Après l'application topique du gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g deux fois par jour sur une surface d'environ 400 cm² de peau, l'étendue de l'exposition systémique déterminée par les concentrations plasmatiques en substance active était équivalente à celle obtenue avec un gel de diclofénac contenant 10 mg/g, appliqué quatre fois par jour. La biodisponibilité relative du diclofénac (calculée d'après le rapport des valeurs d'ASC) avec le gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g par rapport au comprimé était de 4,5 % au Jour 7 de traitement, pour des doses équivalentes de diclofénac sodique. La vitesse d'absorption n'était pas modifiée par la mise en place d'un pansement perméable à l'humidité et à la vapeur sur la région traitée.

Le gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g contient un excipient qui améliore l'absorption (alcool oléyle). Dans une étude *in vitro* évaluant l'absorption à travers la peau, le gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g a été comparé à un gel contenant 10 mg de diclofénac/g ; les deux préparations ont été appliquées à une dose unique de 20 mg/cm². Après 24 heures, les résultats ont montré une absorption transdermique cumulée de diclofénac environ trois fois plus élevée avec le gel contenant 23,2 mg de sel de diéthylamine de diclofénac/g (6,11 ± 1,27 µg/cm²) par rapport au gel contenant 10 mg de diclofénac/g (2,07 ± 0,38 µg/cm²). Une autre étude a obtenu les mêmes résultats.

Distribution

Les concentrations en diclofénac ont été mesurées dans le plasma, le tissu synovial et le liquide synovial après l'application topique de diclofénac sur les articulations de la main et du genou. Les concentrations plasmatiques maximales étaient environ 100 fois plus faibles qu'après l'administration orale de la même quantité de diclofénac.

Une proportion de 99,7 % de diclofénac est liée aux protéines sériques, principalement l'albumine (99,4 %).

Le diclofénac s'accumule dans la peau, qui agit comme une réserve, et libère en continu la substance active dans les tissus plus profonds. En raison de ses propriétés (notamment valeur de pKa faible, volume de distribution réduit, forte liaison aux protéines), le diclofénac a une affinité pour les tissus enflammés. Le diclofénac est distribué et persiste de préférence dans les tissus enflammés profonds, tels que les articulations, où il est présent à des concentrations allant jusqu'à 20 fois plus élevées que dans le plasma.

Biotransformation

La biotransformation du diclofénac implique partiellement, une glucuronidation de la molécule intacte, mais principalement une hydroxylation simple et multiple produisant plusieurs métabolites phénoliques, dont la plupart sont convertis en conjugués glucuronides. Deux des métabolites phénoliques sont actifs sur le plan biologique, cependant dans une mesure nettement moindre que le diclofénac.

Élimination

La clairance systémique totale du diclofénac depuis le plasma est de 263 ± 56 ml/min. La demi-vie plasmatique terminale est de 1 - 2 heures. Quatre des métabolites, notamment les deux métabolites actifs, ont également des demi-vies plasmatiques courtes de 1 - 3 heures. Un métabolite, le 3'-hydroxy-4'-méthoxydiclofénac, a une demi-vie plus longue, mais il est quasiment inactif. Le diclofénac et ses métabolites sont excrétés principalement dans l'urine.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune accumulation de diclofénac et de ses métabolites n'est à attendre chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Chez les patients atteints d'hépatite chronique ou de cirrhose compensée, la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont identiques à ceux des patients sans maladie du foie.

5.3 Données de sécurité préclinique

D'après des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de cancérogénèse, les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme à l'exception de ceux déjà décrits dans les autres rubriques de ce RCP. Dans les études menées chez l'animal, la toxicité chronique du diclofénac suite à l'application systémique se manifeste principalement par des lésions gastro-intestinales et des ulcères. Dans une étude de toxicité menée sur

2 ans, une augmentation dépendante de la dose de l'incidence de thrombose cardiaque a été observée chez des rats traités par le diclofénac.

Dans les études menées chez l'animal sur la toxicité pour la reproduction, le diclofénac administré par voie systémique a entraîné une inhibition de l'ovulation chez les lapins et des troubles de l'implantation et du développement embryonnaire précoce chez les rats. Le diclofénac a prolongé la gestation et la durée de parturition. Le potentiel embryotoxique du diclofénac a été étudié chez trois espèces animales (rat, souris, lapin). Une mortalité fœtale et un retard de croissance sont survenus aux niveaux de dose toxiques pour la mère. D'après les données non cliniques disponibles, le diclofénac est considéré comme étant non tératogène. Les doses inférieures au seuil de toxicité pour la mère n'ont eu aucun impact sur le développement postnatal de la progéniture.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylène glycol
Alcool oléylique
Alcool isopropylique
Butylhydroxytoluène
Diéthylamine
Paraffine liquide légère
Éther cétostéarylique de macrogol
Carbomère 980 F
Caprylocaprate de cocoyle
Crème parfumée 45399
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le gel est conditionné dans un tube laminé en aluminium avec épaulement PEHD et fermé hermétiquement par un sceau et par un opercule en polypropylène.

Conditionnements : tubes de 50 g, 100 g, 150 g et 180 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

BE661232

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

Date de première autorisation : 21 mars 2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2024