

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARTREX 100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acéclofénac..... 100 mg

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc, rond, de 8 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CARTREX est indiqué chez les adultes dans le traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CARTREX chez les enfants n'ont pas encore été établie(s).

Sujets âgés

En général, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie ; cependant, des précautions sont à prendre (voir rubrique 4.4).

Insuffisants hépatiques

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie sera réduite. La posologie initiale recommandée est de 100 mg par jour.

Insuffisants rénaux

En cas d'insuffisance rénale légère, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie ; cependant, des précautions sont à prendre.

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

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler entiers avec au moins un demi verre d'eau ou un autre liquide. CARTREX peut être pris pendant les repas.

4.3. Contre-indications

L'acéclofénac est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à l'acéclofénac ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou hypersensibilité aux molécules d'activité proche telles que autres AINS, aspirine,
- Patients chez qui la prise d'aspirine ou autres AINS peut déclencher crise d'asthme, bronchospasme, rhinite aiguë ou urticaire,
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- Hémorragie digestive ou de toute autre nature,
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- Insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale,
- Insuffisances hépatique ou rénale sévères,
- Au cours des trois derniers mois de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation concomitante de CARTREX avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte, nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible.

Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

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

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

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération chez un patient recevant CARTREX, le traitement doit être arrêté.

En raison d'un risque d'aggravation de la pathologie, les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance médicale chez les malades présentant des symptômes révélateurs d'un trouble gastro-intestinal qui peut concerner aussi bien le tractus digestif supérieur qu'inférieur, des antécédents d'ulcération gastro-intestinale, de saignement ou de perforation, une recto-colite hémorragique, une maladie de Crohn ou toute autre pathologie hémorragique (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des précautions sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS. L'acéclofénac devra être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients présentant des antécédents d'hémorragie cérébrovasculaire.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (NYHA-I), de même que les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'évènements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par l'acéclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs. Les risques cardiovasculaires associés à la prise d'acéclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement.

Effets sur la fonction rénale

L'administration d'AINS peut induire une réduction dose dépendante de la formation de prostaglandines et provoquer la survenue d'une insuffisance rénale. L'importance des prostaglandines dans le maintien du flux sanguin rénal doit être prise en compte chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou rénale, présentant un trouble hépatique,

traités par diurétiques ou récupérant d'une chirurgie lourde, ou tout autre cause risquant d'engendrer une hypovolémie, et les sujets âgés.

Les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale doivent rester sous surveillance médicale, puisque l'utilisation des AINS peut provoquer une altération de la fonction rénale.

La prudence s'impose chez les patients sous diurétiques ou ayant un risque d'hypovolémie. Dans ce cas, la dose efficace la plus faible possible doit être utilisée et les fonctions rénales régulièrement surveillées. Les effets sur la fonction rénale sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement par acéclofénac.

Effets sur la fonction hépatique

Une surveillance médicale étroite est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

L'administration d'acéclofénac doit être interrompue en cas de persistance de résultats anormaux des examens fonctionnels hépatiques ou de leur aggravation, en cas d'apparition de signes cliniques ou de symptômes en relation avec un trouble hépatique ou si d'autres manifestations se produisent (éosinophilie, éruption). Une hépatite peut se produire sans symptômes prodromiques.

L'utilisation des AINS chez les patients présentant une porphyrie hépatique peut déclencher une crise.

Hypersensibilité et réactions cutanées

Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, incluant les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent se produire sans une exposition préalable au médicament.

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatrices, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors des traitements par AINS (voir rubrique 4.8).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, le premier mois de traitement. CARTREX devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement entraîner des complications infectieuses cutanées ou des tissus mous.

A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc déconseillé d'utiliser CARTREX en cas de varicelle.

Hématologie

L'acéclofénac peut réversiblement inhiber l'agrégation plaquettaire (voir rubrique 4.5).

Troubles respiratoires

La prudence s'impose chez les patients présentant ou ayant un antécédent d'asthme bronchique, les AINS pouvant induire des bronchospasmes chez ces patients.

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2).

Les hémorragies gastro-intestinales ou les perforations surviennent de façon plus sévère et sans qu'il y ait nécessairement de signe d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables, et ce à n'importe quel moment du traitement. Les sujets âgés sont aussi plus prédisposés à une altération des fonctions rénale, hépatique ou cardiaque.

Traitements au long cours

Pour les patients traités de façon prolongée par les AINS, il est recommandé de contrôler les fonctions hépatique, rénale et hématologique. L'acéclofénac devra être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients présentant des antécédents de lupus érythémateux disséminé, de porphyrie, ou de troubles de l'hématopoïèse.

L'acéclofénac, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour procréer, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par l'acéclofénac doit être envisagé.

Fertilité

L'utilisation de Cartrex peut altérer la fertilité (voir rubrique 4.6).

Sodium

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

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

Aucune étude d'interaction pharmacocinétique (sauf avec la warfarine) n'a été réalisée.

L'acéclofénac est métabolisé par l'intermédiaire du cytochrome P450 2C9 et des données in vitro indiquent que l'acéclofénac pourrait être un inhibiteur de cette enzyme. Il existe donc un risque d'interaction pharmacocinétique avec la phénytoïne, la cimétidine, le tolbutamide, la phénylbutazone, l'amiodarone, le miconazole et le sulfaphénazole.

Comme avec les autres AINS, il existe un risque d'interaction pharmacocinétique avec les médicaments ayant une élimination rénale active, tels que le méthotrexate et le lithium.

L'acéclofénac est presque complètement lié aux protéines plasmatiques (Albumine). La possibilité d'interaction avec des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques doit être prise en compte.

En raison de l'absence d'étude d'interaction pharmacocinétique les recommandations suivantes sont basées sur l'information avec les autres AINS :

Associations déconseillées

- Méthotrexate (fortes doses)

Les AINS inhibent sa sécrétion tubulaire. Une légère interaction métabolique par réduction de la clairance du méthotrexate peut être observée. En conséquence, il faut toujours éviter la prescription d'AINS au cours d'un traitement par le méthotrexate à fortes doses.

- Lithium et digoxine

Plusieurs AINS inhibent la clairance rénale du lithium et de la digoxine, augmentant ainsi sa concentration sérique. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance accrue des taux de lithium ou de digoxine doit être effectuée.

- Corticoïdes

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

- Anticoagulants

Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4). Pour les patients associant un traitement par anticoagulants et acéclofenac, une surveillance étroite doit être entreprise.

- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Méthotrexate (faibles doses)

Une éventuelle interaction entre un AINS et le méthotrexate même utilisé à des doses faibles doit être envisagée, particulièrement chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Si l'association ne peut être évitée au cours d'une même période de 24 heures, la fonction rénale doit être surveillée en raison de l'augmentation du taux de méthotrexate pouvant atteindre des valeurs toxiques.

- Ciclosporine et tacrolimus

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

- Autres AINS, dont aspirine (> 3 g par jour)

L'association peut augmenter la fréquence des effets indésirables ; la prudence est donc requise.

- Antihypertenseur

Les AINS peuvent réduire les effets des médicaments antihypertenseurs.

Chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple des patients déshydratés ou certains patients âgés), l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à des traitements inhibant la cyclo-oxygénase peut entraîner une nouvelle détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. En conséquence, toute association de ce type doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être suffisamment hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée lors de l'initiation du traitement concomitant puis à intervalles réguliers.

- Diurétiques

L'acéclofénac comme tous les AINS peut inhiber l'action des diurétiques. L'administration concomitante avec les diurétiques potassiques peut être accompagnée d'une élévation de la concentration sérique du potassium. Cette dernière doit alors être surveillée. En administration conjointe avec le bendrofluazide, l'acéclofénac ne modifierait pas la pression artérielle ; cependant une interaction avec d'autres diurétiques ne peut être exclue.

Associations à prendre en compte

- Traitements antidiabétiques

Dans le cadre des études cliniques, il a été montré que le diclofenac pouvait être administré en association à des anti-diabétiques oraux sans influencer leur effet clinique. Toutefois, des cas isolés d'hypoglycémie et d'hyperglycémie ont été rapportés avec l'acéclofénac. Les doses des médicaments pouvant entraîner une hypoglycémie doivent donc être ajustées en cas d'association avec l'acéclofénac.

- Zidovudine

Augmentation du risque de toxicité hématologique en cas de traitement associant AINS et zidovudine. Il a été montré une augmentation du risque des hémato-arthroses et des hématomes chez les hémophiles HIV(+) recevant simultanément un traitement de zidovudine et d'ibuprofène.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acéclofénac chez la femme enceinte. Mais en général, les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent affecter la grossesse et/ou le développement embryofœtal. Des données d'études épidémiologiques montrent une augmentation du risque d'avortement spontané, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiaque augmente de moins de 1 % à environ 1,5 %. Ce risque semble augmenter avec la dose et la durée de traitement. Chez les animaux, il a été montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines était liée à une perte pré et post-implantatoire et à une létalité embryofœtale.

Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence de diverses malformations (par exemple cardiovasculaires) a été rapportée chez les animaux recevant des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines pendant l'organogénèse. À partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée, l'utilisation d'acéclofénac peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal.

Cela peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. De plus, il y a eu des cas de constriction du canal artériel suite à un traitement par acéclofénac au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement.

C'est pourquoi, lors des 1^{er} et 2^{ème} trimestres de la grossesse, les AINS ne doivent être administrés qu'en cas de nécessité clairement identifiée. Dans le cas où les AINS sont administrés chez la femme souhaitant être enceinte ou au cours des 1^{er} et 2^{ème} trimestres de grossesse, les doses et durées de traitement doivent être les plus faibles possibles. Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'acéclofénac pendant plusieurs jours à partir de la 20^{ème}

semaine d'aménorrhée. L'acéclofénac doit être interrompu en cas d'oligohydramnios ou de constriction du canal artériel.

Au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines expose le fœtus à :

- Une toxicité cardiopulmonaire (fermeture/constriction prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- Un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus).

L'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines à la fin de la grossesse expose la mère et le futur nouveau-né à :

- Une prolongation possible de l'hémorragie, un effet antiagrégant plaquettaire pouvant survenir même à faible dose ;
- Une inhibition des contractions utérines résultant au retard et à la prolongation du travail.

Par conséquent, les AINS sont contre-indiqués pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'acéclofénac dans le lait maternel.

Toutefois, il n'a pas été observé de transfert notable de l'acéclofénac radiomarké (14C) dans le lait des rats femelles allaitantes.

Par conséquent, la poursuite de l'allaitement ou du traitement par CARTREX doit être envisagé en tenant compte du bénéfice attendu de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice attendu du traitement pour la mère.

Fertilité

L'utilisation de CARTREX, comme tout médicament inhibant la synthèse des cyclo-oxygénases / prostaglandines peut diminuer la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes essayant d'avoir un enfant. L'arrêt de CARTREX doit être envisagé chez les femmes ayant des difficultés à être enceintes ou qui consultent pour infertilité.

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

En cas d'étourdissements, de vertiges ou autres effets indésirables du système nerveux central lors de la prise d'AINS, il convient de s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8. Effets indésirables

Effets de classes rapportés avec les AINS :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melaena, hématurie, exacerbation d'une recto-colite hémorragique ou d'une maladie de

Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Oedèmes, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Autres effets de classes très rares (<1/10 000) rapportés avec les AINS :

- troubles rénaux et urinaires, néphrites interstitielles,
- des réactions bulleuses comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell.

Exceptionnellement, la survenue de graves complications infectieuses cutanées ou des tissus mous au cours de la varicelle a été rapportée en association à un traitement par AINS.

Effets avec CARTREX :

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et/ou notifiés lors de la commercialisation du produit sont présentés par système-organe et par ordre de fréquence. Très fréquent (?1/10), fréquent (?1/100, <1/10), peu fréquent (?1/1000, <1/100), rare (?1/10 000, <1/1000), très rare (<1/10 000).

Classification MedDRa	Fréquent ?1/100, <1/10	Peu fréquent ? 1/1000, <1/100	Rare ?1/10000, <1/1000	Très rare <1/10000
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	-	-	Anémie	Myélosuppression, granulocytopenie, thrombopénie, anémie hémolytique
<u>Affections du système immunitaire</u>	-	-	Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité	-
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	-	-	-	Hyperkaliémie
<u>Affections psychiatriques</u>	-	-	-	Dépression, rêves anormaux, insomnie
<u>Affections du système nerveux</u>	Etourdissements	-	-	Paresthésies, tremblements, somnolence, maux de tête, dysgueusie (altération du goût)

Classification MedDRa	Fréquent ?1/100, <1/10	Peu fréquent ? 1/1000, <1/100	Rare ?1/10000, <1/1000	Très rare <1/10000
<u>Affections oculaires</u>	-	-	Troubles visuels	-
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>	-	-	-	Vertiges, acouphènes
<u>Affections cardiaques</u>	-	-	Insuffisance cardiaque	Palpitations
<u>Affections vasculaires</u>	-	-	Hypertension, aggravation de l'hypertension	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, vascularite
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	-	-	Dyspnée	Bronchospasme
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhées	Flatulences, gastrites, constipation, vomissements, ulcération buccale	Méléna, ulcérations gastro-intestinales, diarrhée hémorragique, hémorragie gastro-intestinale	Stomatite, hématomèse, ulcère gastrique, pancréatite, Perforation intestinale, Exacerbation d'une maladie de Crohn et de colite ulcéreuse
<u>Affections hépatobiliaires</u>	Elévation des enzymes hépatiques	-	-	Hépatite, (élévation des phosphatases alcalines)

Classification MedDRa	Fréquent ?1/100, <1/10	Peu fréquent ? 1/1000, <1/100	Rare ?1/10000, <1/1000	Très rare <1/10000
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	-	Prurit, rash, dermatite, urticaire	?dème de Quincke	Purpura, eczéma, réactions cutanéomuqueuses sévères (incluant Syndrome de Stevens Johnson et toxidermie nécrosante)
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>	-	Elévation de l'urémie et de la créatininémie	-	Syndrome néphrotique, insuffisance rénale
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	-	-	-	?dème, fatigue, crampes dans les jambes
<u>Investigations</u>	-	-	-	Prise de poids

L'acécofénac structurellement apparenté au diclofénac est métabolisé en diclofénac pour lequel un nombre important de données cliniques et épidémiologiques indiquent une augmentation constante du risque d'évènements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, particulièrement à des doses élevées et au long cours).

Les études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque de syndrome coronarien aigu et d'infarctus du myocarde associé à un traitement par l'acéclofénac (voir rubriques 4.3 et 4.4 pour les Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Les données disponibles sur les conséquences d'un surdosage chez l'homme sont insuffisantes. Les symptômes pourraient être : nausées, vomissements, douleurs gastriques, vertiges, somnolence et céphalées.

Le traitement d'un surdosage en AINS consiste en, si nécessaire, l'utilisation d'antiacides et d'autres traitements symptomatiques pour des complications telles que l'hypotension, l'insuffisance rénale, les convulsions, l'irritation gastro-intestinale, et la dépression respiratoire.

Le traitement d'un surdosage en acéclofénac consiste à stopper l'absorption par lavage gastrique et administrations répétées de charbon activé.

La diurèse forcée, la dialyse ou l'hémoperfusion peuvent ne pas parvenir à éliminer les AINS, du fait de leur forte liaison aux protéines plasmatiques et de leur important métabolisme.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STEROIDIENS, code ATC : M01AB16.

L'acéclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien possédant des effets anti-inflammatoires et antalgiques.

Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'acéclofénac est rapidement absorbé et sa biodisponibilité atteint presque 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 1,25 à 3 heures après ingestion. La prise simultanée d'aliments retarde le Tmax alors que l'absorption n'est pas influencée.

Distribution

L'acéclofénac est fortement lié aux protéines (> 99,7 %).

Il pénètre dans le liquide synovial où sa concentration atteint environ 60 % de la concentration plasmatique. Le volume de distribution est d'environ 30 litres.

Biotransformation

L'acéclofénac est probablement métabolisé par l'intermédiaire du CYP2C9 en son principal métabolite 4'-OH-acéclofénac, dont l'activité clinique est probablement négligeable. Parmi tous les métabolites, ont été décelés le diclofénac et le 4'-OH-diclofénac.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 4-4,3 heures. La clairance est estimée à 5 litres par heure. Environ deux tiers de la dose administrée sont excrétés par voie urinaire, essentiellement sous forme d'hydroxymétabolites. Après prise orale unique, seulement 1 % est excrété sous forme inchangée.

Caractéristiques chez certains patients

- Aucune modification de la pharmacocinétique de l'acéclofénac n'a été mise en évidence chez le sujet âgé.
- Un ralentissement de l'élimination du produit a été observé en cas d'altération de la fonction hépatique, après administration d'une dose unique d'acéclofénac.

- Une étude à doses répétées de 100 mg par jour montre que les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés entre les sujets sains et les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.
- De même chez les malades ayant une insuffisance rénale légère à modérée, il n'y a pas de différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques, après administration d'une dose unique d'acéclofénac.

5.3. Données de sécurité préclinique

Comme les autres AINS, l'acéclofénac est mal toléré chez l'animal. De plus, les différences pharmacocinétiques entre les animaux et les hommes rendent difficiles l'évaluation du potentiel toxique de l'acéclofénac. L'organe cible principal est l'appareil gastro-intestinal. Cependant les études de toxicité effectuées avec les doses maximales tolérables chez le rat (espèce où l'acéclofénac est métabolisé en diclofénac) et chez le singe (espèce présentant une certaine exposition à l'acéclofénac) n'ont pas montré d'effets toxiques différents de ceux habituellement rencontrés avec les AINS.

Les études animales n'ont pas montré de potentiel de tératogénèse chez les rats, bien que l'exposition systémique fût faible. Chez le lapin, le traitement par acéclofénac (10mg/kg/jour) a eu pour conséquence une série de changements morphologiques chez quelques fœtus.

Les études de carcinogénicité chez la souris (dont l'exposition systémique à l'acéclofénac est inconnue) et chez le rat n'ont pas montré d'effet carcinogénique et les tests de génotoxicité effectués avec l'acéclofénac se sont révélés négatifs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, palmitostéarate de glycérol.

Pelliculage : hypromellose, stéarate de macrogol 40, dioxyde de titane (E171), cellulose microcristalline (SEPIFILM 752 blanc)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 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

10, 20, 30, 50, 60, 100 ou 600 (30 x 20) comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)

Chaque plaquette contient 10 ou 15 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

ALMIRALL, SAS

3-5 BOULEVARD GALLIENI
92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- 34009 345 665 7 8: 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 347 409 8 5: 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 560 894 7 5: 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II