

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Olfen™-25/50, comprimés gastro-résistants; Olfen™-100 retard, gélules à libération prolongée**Composition***Principe actif*

Comprimés gastro-résistants, gélules à libération prolongée: diclofenac natrium.

Excipients

Comprimés gastro-résistants: carboxymethylamylum natrium, cellulosum microcristallinum, natrii stearyl fumaras, silica colloidalis anhydrica, talcum, hypromellose, acidum methacrylicum et ethylis acrylas polymerisatum 1:1 dispersio 30 per centum, triethylis citras, macrogola, titanii dioxidum, ferri oxidum flavum, color.: E 104 (jaune de quinoléine).

Gélules à libération prolongée: lactosum monohydricum, cellulosum microcristallinum, cellulosum microcristallinum et carmellosum natrium, glyceroli trimyristati, ammonio methacrylatis copolymerum B dispersion, triethylis citras, silica colloidalis anhydrica, gelatina, color.: titanii dioxidum, ferri oxidum rubrum, ferri oxidum nigrum, E 127 (érythrosine).

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés gastro-résistants à 25 mg, 50 mg.

Gélules à libération prolongée à 100 mg.

Indications/Possibilités d'emploi

Formes inflammatoires et dégénératives du rhumatisme: polyarthrite rhumatoïde, arthrite chronique juvénile, spondylarthrite ankylosante, arthroses et arthroses vertébrales.

Syndromes vertébraux douloureux.

Rhumatisme extra-articulaire.

Etats inflammatoires et œdémateux douloureux post-traumatiques et post-opératoires (chirurgie dentaire/stomatologique ou orthopédique, p.ex.).

Etats douloureux et/ou inflammatoires en gynécologie (dysménorrhée primaire ou annexite, p.ex.).

Crises de goutte aiguës (comprimés gastro-résistants).

Comme adjuvant dans les infections inflammatoires douloureuses aiguës de la gorge, du nez ou de l'oreille, par ex. pharyngoamygdalite, otite (comprimés gastro-résistants).

Conformément aux principes généraux de thérapeutique, traiter l'affection sous-jacente avec les moyens thérapeutiques requis. La fièvre seule ne constitue pas une indication.

Posologie/Mode d'emploi

De manière générale, il est recommandé d'adapter individuellement le dosage.

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Administer la dose minimale efficace sur une durée la plus courte possible pour contrôler les symptômes permet de réduire les effets indésirables (cf. «Mises en garde et précautions»).

*Adultes**Comprimés gastro-résistants*

La dose quotidienne initiale pour Olfen™ comprimés gastro-résistants est généralement de 100 à 150 mg. Dans les cas bénins et pour le traitement de longue durée suffisent le plus souvent 75 à 100 mg par jour.

En général, répartir la dose quotidienne en 2 à 3 prises (jusqu'à la dose journalière maximale de 150 mg). Pour prévenir les douleurs nocturnes et la raideur matinale, la dernière dose peut être prise avant le coucher.

Dans la dysménorrhée primaire, la posologie quotidienne, qui devra être adaptée au cas par cas, est en général de 50–150 mg. La dose initiale est de 50–100 mg. Elle peut être augmentée, si nécessaire, au cours de plusieurs cycles menstruels à 150 mg maximum par jour. Les comprimés gastro-résistants doivent être pris avec du liquide, de préférence avant les repas: il ne faut ni les fractionner, ni les mâcher.

Gélules à libération prolongée

La posologie quotidienne recommandée de Olfen™ à libération prolongée est de 100–150 mg, soit 1 gélule à libération prolongée à 100 mg ou 2 comprimés gastro-résistants à libération prolongée à 75 mg par jour, disponibles sous le nom commercial Olfen™-75 retard. Dans les cas bénins et lors de traitement à long terme, 1 comprimé

à libération prolongée à 75 mg ou 1 gélule à libération prolongée à 100 mg par jour est habituellement suffisant. Lorsque les symptômes sont plus marqués la nuit ou le matin, la prise de Olfen™ retard s'effectuera plutôt le soir.

Avaler les gélules à libération prolongée avec un peu de liquide de préférence avec les repas, sans les mâcher.

*Instructions spéciales pour la posologie**Enfants et adolescents*

Enfants à partir de 1 an et adolescents 0,5–2 mg/kg de poids corporel/jour selon la gravité de l'affection, répartis en 2–3 doses. Dans l'arthrite chronique juvénile, on peut augmenter la dose quotidienne jusqu'à un maximum de 3 mg/kg de poids corporel, répartis en plusieurs doses.

La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.

Ne pas administrer Olfen™ chez les enfants de moins de 1 an.

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

En raison de leur teneur en principe actif, il n'est pas recommandé d'administrer aux enfants Olfen™ comprimés gastro-résistants à 50 mg.

Chez ces patients, il convient d'administrer Olfen™ comprimés gastro-résistants à 25 mg.

Olfen™ gélules à libération prolongée à 100 mg ne convient pas aux enfants et aux adolescents.

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucun ajustement de la dose initiale n'est en principe nécessaire chez les patients âgés. Pour des raisons médicales de principe, la prudence est cependant recommandée chez les patients âgés, surtout chez les patients âgés fragiles ou de faible poids corporel (cf. «Mises en garde et précautions»).

Maladie cardiovasculaire préexistante ou facteurs de risque cardiovasculaires importants

En général, un traitement avec Olfen™ n'est pas recommandé pour les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou d'hypertension non contrôlée. Si nécessaire, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou d'hypertension non contrôlée ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires importants ne doivent être traités avec Olfen™ qu'après une évaluation méticuleuse et, en cas d'administration sur plus de 4 semaines, seulement par des doses quotidiennes maximales de 100 mg (cf. «Mises en garde et précautions»).

Patients atteints d'une maladie rénale

Olfen™ est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale (TFG <15 ml/min/1,73 m²) (cf. «Contre-indications»).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients avec une fonction rénale limitée; il n'est donc pas possible de donner des recommandations spécifiques concernant un ajustement de la dose. Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de Olfen™ aux patients avec des troubles de la fonction rénale (cf. «Mises en garde et précautions»).

Patients atteints d'une maladie hépatique

Olfen™ est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (cf. «Contre-indications»).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients avec une fonction hépatique limitée; il n'est donc pas possible de donner des recommandations spécifiques concernant un ajustement de la dose. Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de Olfen™ aux patients avec des troubles légers à modérés de la fonction hépatique (cf. «Mises en garde et précautions»).

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition.

Antécédents de bronchospasme, d'urticaire, de rhinite aiguë, de polypes de la muqueuse nasale ou de symptômes semblables à une manifestation allergique après la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Troisième trimestre de la grossesse (voir «Grossesse/Allaitement»).

Ulcères gastriques et/ou duodénaux actifs ou hémorragies gastro-intestinales ou perforation.

Maladies intestinales inflammatoires (p.ex. maladie de Crohn, colite ulcéreuse).

Insuffisance hépatique (Child pugh, classe C) (cirrhose hépatique et ascite).

Insuffisance rénale (TFG <15 ml/m/1,73 m²).

Insuffisance cardiaque sévère (NYHA III-IV).

Traitement de douleurs post opératoires après un pontage coronarien (ou après utilisation d'une machine cœur-poumons).

Mises en garde et précautions***Mise en garde générale pour l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens systémiques***

Des perforations, des ulcères et des saignements gastro-intestinaux peuvent être observés chez des patients traités avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sélectifs de la COX-2 ou non. Ces effets indésirables peuvent survenir à tout moment, sans signes annonciateurs ni antécédents connus. Pour réduire ce risque, il convient donc d'administrer la dose efficace la plus faible, pendant une durée de traitement aussi courte que possible.

Des études contrôlées contre placebo ont mis en évidence pour certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2 une augmentation du risque de complications cardio-vasculaires et cérébrovasculaires thrombotiques. On ignore cependant si ce risque est en corrélation directe avec la sélectivité COX-1/COX-2 des AINS. Etant donné qu'aucune donnée issue d'études cliniques comparables n'est actuellement disponible pour le diclofénac à la posologie maximale et dans le cadre d'un traitement à long terme, une augmentation analogue du risque ne peut être exclue. Par conséquent, jusqu'à ce que de telles données soient disponibles, diclofénac ne doit être administré qu'après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque en cas de cardiopathie ischémique avérée, de maladies cérébrovasculaires, d'artériopathies obstructives périphériques ou aux patients présentant d'importants facteurs de risques cardiovasculaires (p.ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme). Tenant compte de ce risque, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible, pendant une durée de traitement aussi courte que possible.

Les effets rénaux des AINS incluent la rétention hydrique avec œdèmes et/ou hypertension artérielle. Chez les patients présentant des troubles de la fonction cardiaque et d'autres états qui les prédisposent à la rétention hydrique, le diclofénac ne devrait donc être utilisé qu'avec

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

prudence. Celle-ci est également de rigueur chez les patients qui prennent simultanément des diurétiques ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et en cas de risque élevé d'hypovolémie.

Chez les personnes âgées les conséquences sont généralement plus sévères. En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale chez un patient sous Olfen™, le traitement doit être interrompu.

Réactions cutanées

Des cas de réactions cutanées sévères parfois fatales, comme une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique ont été très rarement rapportés en relation avec l'administration d'AINS y compris le diclofénac (cf. «Effets indésirables»). Le risque pour les patients semble être le plus important en début de traitement, la réaction survenant généralement au cours du premier mois de traitement. La prise de Olfen™ doit être interrompue lors des premiers signes d'éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou d'autres signes d'hypersensibilité.

Comme avec d'autres AINS, des réactions allergiques, y compris anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent apparaître avec le diclofénac dans de rares cas, même en l'absence de tout traitement antérieur par ce principe actif.

Masquage des signes d'une infection

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, Olfen™ peut masquer une symptomatologie infectieuse, comme d'autres AINS.

*Précautions**Généralités*

L'application conjointe Olfen™ et d'autres AINS systémiques, comme les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, est à éviter, étant donné le risque d'effets indésirables additifs (voir «Interactions»).

En se basant sur des considérations médicales générales, la prudence s'impose chez les sujets très âgés. Il est recommandé en particulier d'administrer la dose minimale efficace chez les patients âgés fragiles ou chez ceux dont le poids corporel est faible.

Les gélules à libération prolongée Olfen™ contiennent du lactose. Il est déconseillé aux patients ayant une intolérance héréditaire rare au galactose, un manque grave de lactase ou une malabsorption du glucose et du galactose de prendre Olfen™ gélules à libération prolongée.

Effets respiratoires (asthme préexistant)

Chez les patients avec un asthme, une rhinite allergique saisonnière, une enflure de la muqueuse nasale (c'est à dire des polypes nasaux), une broncho-pneumopathie chronique obstructive ou une infection chronique des voies respiratoires (en particulier si elle est en corrélation avec des symptômes similaires à ceux d'une rhinite allergique), les réactions aux AINS sous la forme d'une exacerbation de l'asthme (intolérance aux analgésiques/asthme aux analgésiques), un œdème de Quincke ou une urticaire sont plus fréquentes que chez d'autres patients. C'est pourquoi une prudence particulière est de rigueur chez ces patients (piquet d'urgence). Ceci est valable également pour les patients qui présentent une réaction allergique à d'autres substances sous la forme d'une éruption cutanée, d'un prurit ou d'une urticaire.

Effets gastro-intestinaux

Une surveillance médicale étroite est préconisée comme pour tous les AINS, y compris le diclofénac, et une précaution particulière est indiquée lors de la prescription de Olfen™ aux patients ayant des symptômes évoquant des affections gastro-intestinales ou des patients avec des antécédents d'ulcères, d'hémorragies ou de perforations gastriques ou intestinales (cf. «Effets indésirables»). Le risque d'hémorragie gastro-intestinale est plus important avec une dose d'AINS plus élevée, de même que chez les patients avec des antécédents d'ulcère, en particulier lors de complications telles qu'hémorragie ou une perforation ou s'il s'agit d'un patient âgé.

Afin de réduire le risque de toxicité gastro-intestinale chez les patients avec des antécédents d'ulcère, en particulier lors de complications telles qu'une hémorragie ou une perforation ou s'il s'agit d'un patient âgé, le traitement devrait être instauré et poursuivi à la dose minimale efficace.

Il faut envisager la possibilité d'un traitement combiné à des substances protectrices (inhibiteurs de la pompe à protons ou misoprostol p.ex.) chez ces patients de même que chez ceux qui nécessitent une faible dose d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres médicaments qui augmentent potentiellement le risque gastro-intestinal.

Les patients qui ont des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les patients âgés, devraient signaler tout symptôme abdominal inhabituel (surtout une hémorragie gastro-intestinale). La prudence s'impose chez les patients qui reçoivent simultanément des médicaments pouvant accroître le risque d'une ulcération ou d'une hémorragie comme par exemple les corticoïdes systémiques, les anticoagulants, les anti-thrombotiques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (cf. «Interactions»).

Effets hépatiques

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Une surveillance médicale étroite est nécessaire en cas d'administration de Olfen™ comprimés gastro-résistants/gélules à libération prolongée à des patients présentant une insuffisance hépatique, car cela pourrait péjorer leur affection (cf. «Effets indésirables»).

Comme avec tous les AINS, y compris le diclofénac, les valeurs d'une ou de plusieurs enzymes hépatiques peuvent augmenter sous Olfen™ comprimés gastro-résistants/gélules à libération prolongée. Ceci a été observé très fréquemment avec le diclofénac au cours d'études cliniques (chez environ 15% des patients) mais ne s'accompagne cependant que rarement de symptômes cliniques. Dans la plupart des cas, il s'agit d'élévations limitées. Fréquemment, (dans 2,5% des cas), il s'agissait d'une augmentation modérée des enzymes hépatiques (≥ 3 – < 8 x la limite supérieure de la norme) alors que l'incidence des augmentations marquées (≥ 8 x la limite supérieure de la norme) n'était que d'env. 1%. Au cours des études cliniques mentionnées ci-dessus, parallèlement à l'augmentation des enzymes hépatiques, des lésions hépatiques cliniquement manifestes ont été observées dans 0,5% des cas. En général, l'augmentation des enzymes hépatiques était réversible après l'arrêt du traitement.

Comme avec les autres AINS la fonction hépatique doit aussi être contrôlée étroitement en cas de traitement prolongé avec Olfen™ comprimés gastro-résistants/gélules à libération prolongée.

Le traitement avec Olfen™ comprimés gastro-résistants/gélules à libération prolongée doit être interrompu lorsque les anomalies des valeurs hépatiques persistent ou s'aggravent ainsi que lorsque apparaissent des signes ou symptômes cliniques faisant suspecter le développement d'une hépatopathie ou d'autres manifestations (p.ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.).

Parallèlement à l'augmentation des enzymes hépatiques, il a été fait état de rares cas de réactions hépatiques graves y compris d'ictère, d'hépatite fulminante, de nécrose hépatique et de défaillance hépatique, dont certains ont eu une issue fatale.

Une hépatite peut se produire sans symptômes avant-coureurs. La prudence s'impose chez les patients atteints de porphyrie hépatique car Olfen™ comprimés gastro-résistants/gélules à libération prolongée pourrait déclencher une crise.

Effets rénaux

Compte tenu de l'importance des prostaglandines dans le maintien de la perfusion rénale, un traitement prolongé par des AINS à hautes doses, y compris le diclofénac, provoque souvent (1–10%) des oedèmes et une hypertension. Une prudence particulière s'impose chez les sujets présentant une atteinte fonctionnelle cardiaque ou rénale, une anamnèse d'hypertension, chez les patients âgés, les malades sous diurétiques ou sous médicaments influençant sensiblement la fonction rénale ainsi que chez les patients présentant un

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

important déficit de liquide extracellulaire, quelle qu'en soit la cause, p.ex. dans la phase pré- ou post-opératoire lors d'interventions chirurgicales lourdes (cf. «Contre-indications»). C'est pourquoi, lorsque Olfen™ est utilisé dans ces cas-là, il est recommandé de surveiller la fonction rénale par mesure de précaution. L'arrêt du traitement permet généralement de retrouver l'état antérieur au traitement.

Effets cardiovasculaires

Un traitement par un AINS, y compris par le diclofénac, peut être associé à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques cardiovasculaires sévères (y compris infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral), notamment à fortes doses et en cas d'utilisation à long terme.

Généralement, le traitement avec Olfen™ n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique préexistante, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) ou d'hypertension non contrôlée. Si nécessaire, les patients avec une cardiopathie préexistante, une hypertension non contrôlée ou des facteurs de risque cardiovasculaires importants (par ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) doivent être traités avec Olfen™ qu'après une évaluation méticuleuse et, en cas d'administration sur plus de 4 semaines, seulement par des doses quotidiennes maximales de 100 mg/jour au maximum.

Les risques cardiovasculaires du diclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée de l'utilisation, il faut utiliser la dose quotidienne minimale efficace pendant la durée la plus courte possible. La nécessité du soulagement des symptômes pour le patient et la réponse au traitement doivent faire l'objet de réévaluations périodiques, en particulier si le traitement est appliqué pendant plus de 4 semaines.

Les patients doivent faire attention aux signes et symptômes d'événements artériels thromboemboliques sévères (p.ex. douleurs thoraciques, souffle court, faiblesse, troubles de l'élocution), qui peuvent survenir sans signes annonciateurs. Il faut enjoindre aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue d'un tel événement.

Effets hématologiques

Un contrôle de la formule sanguine est recommandé lors de traitement prolongé avec Olfen™ comprimés gastro-résistants/gélules à libération prolongée ou d'autres AINS.

Une inhibition temporaire de l'agrégation plaquettaire est aussi possible avec Olfen™ comprimés gastro-résistants/gélules à libération prolongée comme avec les autres AINS. Une surveillance attentive s'impose chez les patients souffrant de troubles de la coagulation.

Interactions

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Les interactions suivantes peuvent être observées sous Olfen™ comprimés gastro-résistants/gélules à libération prolongée et/ou sous d'autres formes d'application du diclofénac.

*Interactions observées devant être prises en considération**Inhibiteurs du CYP2C9*

La prudence est de rigueur lorsque le diclofénac est utilisé en même temps que des inhibiteurs du CYP2C9 (par ex. voriconazole). Ceux-ci peuvent être à l'origine d'une augmentation significative du pic de concentration plasmatique de diclofénac et, globalement, d'une exposition accrue au diclofénac.

Inducteurs du CYP2C9

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation concomitante de diclofénac et d'inducteurs du CYP2C9 (p.ex. rifampicine). Ceux-ci peuvent être à l'origine d'une diminution significative de la concentration plasmatique et de l'exposition au diclofénac.

Lithium

Lors d'administration concomitante, le diclofénac peut augmenter la concentration plasmatique du lithium. Un contrôle des taux sériques de lithium est recommandé.

Digoxine

Lors d'administration concomitante, le diclofénac peut augmenter la concentration plasmatique de la digoxine. Un contrôle des taux sériques de digoxine est recommandé.

Diurétiques et anti-hypertenseurs

Comme avec d'autres AINS, l'administration conjointe du diclofénac avec des diurétiques ou des anti-hypertenseurs (bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) par ex.) peut provoquer une diminution de leurs effets anti-hypertenseurs. C'est pourquoi il faut être prudent dans l'utilisation d'une association médicamenteuse de ce type et contrôler régulièrement la tension artérielle, notamment chez les patients âgés. Il faut veiller à une hydratation suffisante des patients et la fonction rénale doit être étroitement surveillée après instauration du traitement combiné et par la suite régulièrement, surtout avec les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, en raison d'un risque élevé de néphrotoxicité. (cf. «Mises en garde et précautions»).

Ciclosporine et tacrolimus

Comme d'autres AINS, le diclofénac peut accroître la néphrotoxicité de la ciclosporine et du tacrolimus par ses effets sur les prostaglandines rénales. Pour cette raison, le diclofénac doit être administré à des doses plus faibles chez les patients qui reçoivent de la ciclosporine ou du tacrolimus par rapport à ceux qui n'en reçoivent pas.

Médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Le traitement concomitant par des diurétiques d'épargne potassique, de la ciclosporine, du tacrolimus ou du triméthoprimé peut être associé à une augmentation des concentrations plasmatiques de potassium qu'il convient donc de contrôler fréquemment (cf. «Mises en garde et précautions»).

Antibiotiques du groupe des quinolones

Des cas isolés de convulsions qui auraient pu être dues à l'association d'AINS et de quinolones ont été rapportés.

*Interactions prévisibles devant être prises en considération**Autres AINS et corticostéroïdes*

L'administration concomitante du diclofénac avec d'autres AINS par voie systémique ou des corticostéroïdes peut augmenter la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux (cf. «Mises en garde et précautions»)

Anticoagulants et anti-thrombotiques

La prudence est de rigueur, car une administration conjointe pourrait augmenter le risque d'hémorragies (cf. «Mises en garde et précautions»).

Bien que les études cliniques n'indiquent pas que le diclofénac influence l'effet des anticoagulants, des cas de risque accru d'hémorragie lors d'emploi concomitant du diclofénac et d'anticoagulants ont été rapportés; c'est pourquoi une surveillance clinique étroite est recommandée dans de tels cas.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

L'administration concomitante d'AINS par voie systémique, y compris le diclofénac, et d'ISRS peut augmenter le risque d'hémorragies gastro-intestinales (cf. «Mises en garde et précautions»).

Antidiabétiques

Des essais cliniques ont montré que le diclofénac peut être administré conjointement avec des antidiabétiques oraux sans en modifier leur effet clinique. Cependant, des cas isolés d'effets hypoglycémiant et hyperglycémiant en présence du diclofénac ont été rapportés, rendant nécessaire une modification de la posologie des médicaments hypoglycémiant. Pour cette raison il est recommandé, par mesure de précaution, de contrôler les glycémies durant le traitement combiné.

Des cas isolés d'acidose métabolique lors de l'administration concomitante de diclofénac et de metformine ont été rapportés, surtout chez les patients présentant déjà une altération de la fonction rénale.

Méthotrexate

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

La prudence s'impose lorsque des AINS, y compris le diclofénac, sont administrés moins de 24 h avant ou après un traitement au méthotrexate, car la concentration sanguine et la toxicité du méthotrexate peuvent augmenter.

Phénytoïne

Lorsque la phénytoïne est utilisée en même temps que le diclofénac, une surveillance de la concentration plasmatique de la phénytoïne est recommandée car il faut s'attendre à une augmentation de l'exposition à la phénytoïne.

Grossesse/Allaitement*Fécondité*

L'utilisation du diclofénac peut avoir un impact négatif sur la fécondité féminine et n'est dès lors pas recommandé aux femmes qui envisagent une grossesse. L'arrêt des traitements à base de diclofénac devrait également être envisagé chez les femmes qui ne parviennent pas à débuter une grossesse ou qui subissent des tests de fécondité.

Chez l'animal, une diminution de la fertilité masculine ne peut pas être exclue vu l'existence de données correspondantes (cf. «Données précliniques»). La pertinence de ces observations pour l'être humain n'est pas connue.

Grossesse

L'inhibition de la synthèse de la prostaglandine peut avoir une incidence négative sur la grossesse ainsi que sur le développement embryonnaire et foetal. Selon certaines données tirées d'études épidémiologiques, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine au début de la grossesse accroît en effet le risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de laparoschisis. On présume que ce risque est proportionnel à la dose administrée et à la durée du traitement.

Chez les animaux, il est prouvé que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires ainsi que de la létalité embryo-foetale. En outre, une incidence accrue de différentes malformations, notamment cardiovasculaires, a été rapportée chez les animaux qui avaient reçu un inhibiteur de la synthèse de la prostaglandine pendant la phase de l'organogenèse (voir «Données précliniques»).

Pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, le diclofénac ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue. Si du diclofénac est donné à une femme qui envisage une grossesse ou qui en est au premier ou au deuxième trimestre de sa grossesse, la dose devrait être aussi faible et la durée du traitement aussi courte que possible.

Le diclofénac est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse. Tous les inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine peuvent

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

- exposer le fœtus aux risques suivants:
 - toxicité cardio-pulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire, voir aussi «Données précliniques»),
 - atteintes rénales allant jusqu'à l'insuffisance rénale et l'oligohydramnios;
- exposer la mère et l'enfant aux risques suivants:
 - allongement potentiel du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire pouvant intervenir même après administration de doses très faibles,
 - inhibition des contractions utérines retardant ou allongeant l'accouchement.

Allaitement

Comme d'autres AINS, le diclofénac passe en faibles quantités dans le lait maternel.

Par mesure de précaution, le diclofénac ne doit donc pas être administré aux femmes qui allaitent. Si le traitement s'avère indispensable, il convient alors de nourrir l'enfant au biberon.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Les patients qui souffrent de troubles de la vue, d'étourdissements, de vertiges, de somnolence ou d'autres troubles nerveux centraux lors d'un traitement avec Olfen™ doivent renoncer à conduire un véhicule ou utiliser des machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous comprennent ceux qui ont été rapportés pour Olfen™ comprimés gastro-résistants/gélules à libération prolongée et/ou d'autres formes de présentation du diclofénac, en traitement de courte ou de longue durée.

Indications de fréquence

«Très fréquents» ($\geq 1/10$), «fréquents» ($< 1/10$, $\geq 1/100$), «occasionnels» ($< 1/100$, $\geq 1/1'000$), «rares» ($< 1/1'000$, $\geq 1/10'000$), «très rares» ($< 1/10'000$).

Sang et système lymphatique

Très rares: thrombopénie, leucopénie, anémie (y compris anémie hémolytique et aplasique), agranulocytose.

Système immunitaire

Rares: hypersensibilité, réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes (y compris hypotension et état de choc).

Très rares: angio-oedème (y compris oedème du visage).

Troubles psychiatriques

Très rares: désorientation, dépression, insomnie, cauchemars, irritabilité, trouble psychotique.

Système nerveux

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Fréquents: céphalées, étourdissements.

Rares: somnolence.

Très rares: paresthésies, troubles de la mémoire, convulsions, anxiété, tremblements, méningite aseptique, dysgueusie, accident vasculaire cérébral.

Yeux

Très rares: troubles de la vision, faiblesse visuelle, diplopie.

Oreille et oreille interne

Fréquents: vertiges.

Très rares: tinnitus, baisse de l'acuité auditive.

Cœur

Occasionnels*: infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, douleurs thoraciques.

Vaisseaux

Très rares: hypertension, vasculite.

Organes respiratoires

Rares: asthme (y compris dyspnée).

Très rares: pneumonie.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulences, diminution de l'appétit.

Rares: gastrite, hémorragie gastro-intestinale, hématomèse, diarrhées avec présence de sang, méléna, ulcère gastro-intestinal (avec ou sans hémorragie, sténose gastro-intestinale ou perforation pouvant provoquer une péritonite).

Très rares: colite (y compris colite hémorragique, colite ischémique et exacerbation d'une colite ulcéreuse ou d'une maladie de Crohn), constipation, stomatite, glossite, troubles œsophagiens, affection diaphragmatique intestinale, pancréatite.

Olfen™ gélules à libération prolongée peut provoquer des états inflammatoires chroniques avec pseudomembranes et sténoses dans la région distale de l'intestin (intestin grêle et colon).

Foie et vésicule biliaire

Fréquents: augmentation des transaminases.

Rares: hépatite, ictère, insuffisance hépatique.

Très rares: hépatite fulminante, nécrose hépatique, défaillance hépatique.

Troubles cutanés

Fréquents: éruptions cutanées.

Rares: urticaire.

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Très rares: dermatite bulleuse, eczéma, érythème, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), dermatite exfoliative, alopecie, réaction de photosensibilisation, purpura, purpura de Henoch-Schönlein, prurit.

Reins et voies urinaires

Fréquents: rétention de liquide, œdèmes, hypertension artérielle.

Très rares: atteinte rénale aiguë (défaillance rénale aiguë), hématurie, protéinurie, néphrite tubulo-interstitielle, syndrome néphrotique, nécrose papillaire.

Troubles généraux

Rares: œdèmes.

* La fréquence reflète les données sous traitement de longue durée à dose élevée (150 mg/jour).

Les méta-analyses d'études cliniques contrôlées et des données pharmaco-épidémiologiques montrent que l'utilisation du diclofénac, en particulier à hautes doses (150 mg par jour) et sur une longue durée, peut être mise en corrélation avec des événements thromboemboliques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral par ex.) (cf. «Mises en garde et précautions»).

Effets sur l'acuité visuelle

Les troubles visuels tels que baisse de la vue, vision floue et diplopie semblent être un effet de classe des AINS et sont normalement réversibles à l'arrêt du traitement. Un mécanisme probable des troubles visuels est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et d'autres substances similaires, ce qui peut modifier la régulation de la tension artérielle rétinienne et provoquer d'éventuelles altérations de l'acuité visuelle. En cas de survenue de tels symptômes au cours du traitement par le diclofénac, un examen ophtalmologique doit être envisagé pour exclure d'autres causes.

Surdosage*Symptômes*

Il n'existe pas de tableau clinique caractéristique du surdosage du diclofénac. Un surdosage peut engendrer des symptômes tels des vomissements, une hémorragie gastro-intestinale, des diarrhées, des étourdissements, un acouphène ou des convulsions. Une intoxication sévère peut conduire à une insuffisance rénale et à des lésions hépatiques.

Mesures thérapeutiques

Le traitement de l'intoxication aiguë par les AINS, y compris le diclofénac, consiste essentiellement en une surveillance clinique et en la mise en place de mesures symptomatiques. Les complications telles qu'hypotension, insuffisance rénale, convulsions, irritation gastro-intestinale et dépression respiratoire requièrent une surveillance clinique et un traitement symptomatique.

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Des mesures thérapeutiques spécifiques telles que diurèse forcée, dialyse ou hémoperfusion seront probablement inefficaces pour éliminer les AINS, y compris le diclofénac, en raison de leur liaison protéique élevée et de leur métabolisme important.

Le charbon actif peut être éventuellement administré en cas de surdosage potentiellement toxique. Une décontamination gastrique (vomissements forcés, lavage gastrique par ex.) peut être réalisée en cas de surdosage potentiellement létal.

Propriétés/Effets

Code ATC: M01AB05

Mécanisme d'action/pharmacodynamie

Olfen™ contient du diclofénac sodique, un composé non stéroïdien doté de propriétés antirhumatismales, anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques prononcées.

Son mécanisme d'action s'appuie essentiellement sur l'inhibition, prouvée expérimentalement, de la biosynthèse des prostaglandines qui jouent un rôle majeur dans la genèse de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre.

In vitro, à des concentrations équivalentes à celles que l'on atteint chez l'homme, Olfen™ n'inhibe pas la biosynthèse des protéoglycanes dans le cartilage.

Efficacité clinique

Dans les maladies rhumatismales, les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques se traduisent sur le plan clinique par un soulagement marqué de signes et symptômes tels que douleurs au repos et en mouvement, raideur matinale, gonflement des articulations, ainsi que par une amélioration de la capacité fonctionnelle. Dans les états inflammatoires post-traumatiques et post-opératoires, Olfen™ soulage rapidement les douleurs spontanées et en mouvement et réduit l'œdème d'origine inflammatoire ainsi que l'œdème d'origine traumatique.

Des études cliniques ont mis en évidence une action analgésique prononcée également dans les douleurs non rhumatismales, modérées et graves. Olfen™ peut atténuer les douleurs et diminuer l'intensité de l'hémorragie dans la dysménorrhée primaire.

Pharmacocinétique*Absorption**Comprimés gastro-résistants*

L'absorption du diclofénac se fait après le passage des comprimés gastro-résistants dans l'estomac; elle est complète et rapide mais il est possible qu'elle soit retardée au début par l'enrobage des comprimés gastro-résistants. Des concentrations plasmatiques maximales moyennes de 1,5 µg/ml sont atteintes 2 h en moyenne après la prise d'un comprimé gastro-résistant à 50 mg. La prise des comprimés gastro-résistants pendant ou après un repas

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

ralentit le passage gastrique, par rapport à la prise des comprimés gastro-résistants avant le repas. La quantité de diclofénac absorbée reste cependant identique.

Gélules à libération prolongée

Si l'on en juge d'après l'excrétion urinaire du diclofénac inchangé et de ses métabolites hydroxylés, la quantité de diclofénac libérée et absorbée pour Olfen™ gélules à libération prolongée est identique à celle obtenue pour les Olfen™ comprimés gastro-résistants. La disponibilité systémique du diclofénac contenu dans Olfen™ gélules à libération prolongée s'élève toutefois en moyenne à 82% de celle que l'on obtient avec la même dose de Olfen™ administrée sous forme de comprimés gastro-résistants (probablement à cause de l'effet de «premier passage» dépendant du taux de libération). Le principe actif étant libéré plus lentement à partir de Olfen™ gélules à libération prolongée, les pics de concentration plasmatiques sont moins élevés que ceux que l'on obtient avec les comprimés gastro-résistants.

On atteint des concentrations maximales moyennes de 0,5 µg/ml 4 h en moyenne après la prise d'une capsule à libération prolongée à 100 mg. La nourriture n'a pas d'influence notable sur l'absorption et la disponibilité systémique du diclofénac.

Par ailleurs, on observe des concentrations plasmatiques moyennes de 13 ng/ml 24 h après l'administration de Olfen™ gélules à libération prolongée.

Les concentrations plasmatiques minimales se situent aux alentours de 22 ng/ml après la prise de Olfen™ gélules à libération prolongée 100 mg une fois par jour.

Distribution

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

Le calcul du volume de distribution apparent donne des valeurs se situant entre 0,12 et 0,17 l/kg.

Le diclofénac pénètre dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont atteintes 2 à 4 h après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3–6 h. Les concentrations de principe actif dans le liquide synovial sont plus élevées que les concentrations plasmatiques déjà deux heures après le pic plasmatique et le restent pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 h.

De faibles concentrations de diclofénac ont été décelées dans le lait d'une femme allaitante (100 ng/ml). La quantité estimée, absorbée par un nourrisson allaité, correspond à une dose de 0,03 mg/kg/jour.

Métabolisme

La biotransformation du diclofénac s'effectue en partie par glucuroconjugaison de la molécule inchangée mais surtout par hydroxylation et par méthoxylation simples et multiples entraînant la formation de différents métabolites phénoliques (3'-hydroxy, 4'-hydroxy, 5-hydroxy, 4',5-dihydroxy et 3'-hydroxy-4'-méthoxy diclofénac) qui sont éliminés pour la plupart

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

sous forme glucuroconjuguée. Deux de ces métabolites phénoliques sont pharmacologiquement actifs mais à un degré nettement moindre que le diclofénac.

Élimination

La clairance plasmatique systémique du diclofénac est de 263 ± 56 ml/min (moyenne $\pm$ écart-type). La demi-vie plasmatique terminale est de 1–2 h. Quatre parmi les métabolites, dont les deux actifs, ont également une demi-vie plasmatique brève de 1–3 h. Un autre métabolite, le 3'-hydroxy-4'-méthoxy diclofénac, a en revanche une demi-vie nettement plus longue mais il est pratiquement inactif.

Environ 60% de la dose administrée sont éliminés dans les urines sous la forme de métabolites. Moins de 1% est excrété sous forme inchangée. Le reste est éliminé sous forme de métabolites, par la bile, avec les fèces.

Linéarité/Non linéarité

La quantité absorbée est proportionnelle à la dose administrée.

Cinétique pour certains groupes de patients

Aucune relation significative entre l'âge des patients et l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion du médicament n'a été observée.

Chez les insuffisants rénaux, la cinétique de dose unique administrée selon le schéma posologique habituel ne permet pas de conclure à une accumulation du principe actif inchangé. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, la concentration plasmatique des métabolites à l'état d'équilibre est environ quatre fois supérieure à celle enregistrée chez les sujets sains. Les métabolites sont finalement éliminés par voie biliaire.

En présence d'une insuffisance hépatique (hépatite chronique ou cirrhose non décompensée), la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont les mêmes que chez les patients dont le foie est intact.

Données précliniques

Des résultats précliniques d'études de pharmacologie de sécurité, de toxicité aiguë et de toxicité après applications répétées ainsi que de génotoxicité, mutagénicité et de carcinogénèse du diclofénac n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques prévues.

L'incidence accrue de lymphomes (thymus) chez la souris et l'incidence accrue de fibromes sous-cutanés, de fibroadénomes (glande mammaire) ou d'adénomes à cellules C (thyroïde) chez le rat ont été dans les limites de contrôle historiques du laboratoire pour la souche animale utilisée et ont été considérées comme fortuites.

Dans toutes les études de toxicité réalisées chez le rat, une hypertrophie des ganglions lymphatiques mésentériques ou une lymphadénite avec hyperplasie réactive ont été observées. Ces modifications se sont accompagnées d'une neutrophilie, laquelle a

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

également été observée dans les études chez le singe. On suppose qu'il s'agit de réactions secondaires aux ulcères gastro-intestinaux observés. Dans une étude sur 2 ans, une augmentation dose-dépendante des occlusions thrombotiques des vaisseaux cardiaques a été observée chez des rats traités par le diclofénac.

Des études supplémentaires indiquent que le diclofénac administré à des doses orales répétées chez le rat (>1 mg/kg de poids corporel) a des effets sur la fertilité (diminution du taux de testostérone, ainsi que réduction du poids des épидидymes et des testicules, associées à des modifications histopathologiques). Des effets similaires ont également été observés dans la génération F1 après des doses $\geq 1,25$ mg/kg dans une étude sur 2 générations. Chez le chien, l'administration sous-cutanée quotidienne de 2 mg/kg de diclofénac sodique a augmenté le nombre des spermatozoïdes. D'autres études décrivent une diminution du pourcentage de rates s'accouplant après administration répétée de doses de diclofénac $\geq 0,5$ mg/kg. Un effet sur la fertilité aussi bien masculine que féminine ne peut donc pas être exclu.

Le diclofénac passe la barrière placentaire chez les rongeurs. L'administration d'AINS (y compris le diclofénac) a inhibé l'ovulation chez le lapin ainsi que l'implantation et le développement du placenta chez le rat, et a entraîné une fermeture prématurée du canal artériel chez la rate gravide. Chez le rat, des doses de diclofénac toxiques pour la mère ont été associées à une dystocie, un allongement de la gestation, une diminution de la survie fœtale et un retard de croissance intra-utérin. Les faibles effets du diclofénac sur les paramètres de la reproduction et de la mise bas ainsi que sur la fermeture du canal artériel in utero sont des effets pharmacologiques de cette classe d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (cf. «Contre-indications» et «Grossesse/Allaitement»).

Dans une étude chez la souris, une tératogénicité (fente palatine) a été observée à la dose de 4 mg/kg, toxique pour les mères. Chez le rat et le lapin, le traitement à des doses allant jusqu'à la dose toxique pour les mères n'a pas entraîné d'effets tératogènes. Un retard d'ossification et une réduction du poids fœtal dans une étude chez le lapin ont été les seules modifications observées dans ces études.

Aux doses toxiques pour les mères, le développement périnatal et postnatal de la progéniture a été compromis (fertilité, voir ci-dessus, ainsi que poids corporel à la naissance et retard de croissance postnatal).

Remarques particulières*Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Olfen™-25/50, Olfen™-100 retard**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Conserver dans l'emballage d'origine. Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Présentation

Olfen™-25, comprimés gastro-résistants: 30 et 100. [B]

Olfen™-50, comprimés gastro-résistants: 20 et 100. [B]

Olfen™-100 retard, gélules à libération prolongée: 10, 30 et 100. [B]

Toutes les dosages et les présentations peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et Fabricant

Acino Pharma AG, Birsweg 2, 4253 Liesberg, Suisse.

Mise à jour de l'information

Septembre 2017