

1.3 PRODUCT INFORMATION

1.3.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VOVNAC COMPRIME (Acéclofenac comprimé pelliculé 100 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acéclofenac..... 100 mg

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond biconvexe de couleur blanche des deux côtés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Acéclofenac 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 d'Acéclofenac chez les enfants n'ont pas encore été établies.

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. Acéclofenac peut être pris pendant les repas.

4.3. Contre-indications

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

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou hypersensibilité aux molécules d'activité proche telles que autres AINS, aspirine,

- grossesse, à partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6),
- 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,

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation concomitante d'Acéclofenac 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 effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires 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 Acéclofenac, 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'événements 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 des 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.

ACECLOFENAC 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 Acéclofenac en cas de varicelle.

Hématologie

L'acéclofénac peut réversiblement inhiber l'agrégation plaquettaire .

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. 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.

Traitement 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, de troubles de la coagulation ou 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 d'Acéclofenac peut altérer la fertilité.

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

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

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 traitement par anticoagulants et acéclofénac, 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.

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.

· Antihypertenseurs

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 aigüe, 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 d'études cliniques il a été montré que le diclofénac pouvait être administré en association à des antidiabétiques 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**

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1^{er} trimestre

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1% dans la population générale, à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation.

Risques associés à l'utilisation à partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

- A partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance, tous les AINS, par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, peuvent exposer le fœtus à une atteinte fonctionnelle rénale :

o in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.

o à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

Risques associés à l'utilisation au-delà de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

Au-delà de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée, les AINS peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir du début du 6^{ème} mois (au-delà de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée) et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;

- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence :

Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

A partir du début du 6^{ème} mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée): toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde à partir de cette date justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'acéclofénac dans le lait maternel. Cependant, il n'a pas été observé de passage notable de l'acéclofénac marqué au carbone 14 dans le lait de rats femelles allaitantes. Par conséquent, la poursuite de l'allaitement ou du traitement par ce médicament 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

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

En cas d'étourdissements, de vertiges ou d'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.

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

Autres effets de classe 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 ACECLOFENAC

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\,000$).

Classification MedDRA	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$, $< 1/1000$	Très rare $< 1/10000$
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Myélosuppression, granulocytopénie, thrombopénie, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperkaliémie
Affections psychiatriques				Dépression, rêves anormaux, insomnie
Affections du système nerveux	Etourdissements			Paresthésies, tremblements, somnolence, maux de tête, dysgueusie (altération du goût)
Affections oculaires			Troubles visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertiges, acouphènes
Affections cardiaques			Insuffisance cardiaque	Palpitations
Affections vasculaires			Hypertension, aggravation de l'hypertension	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhées	Flatulences, gastrites, constipation, vomissements, ulcération buccale	Méléna, ulcérations gastro-intestinales, diarrhée hémorragique, hémorragie	Stomatite, hématemèse, ulcère gastrique, pancréatite, Perforation intestinale, Exacerbation

Classification MedDRA	Fréquent ≥1/100, <1/10	Peu fréquent ≥1/1000, <1/100	Rare ≥1/10000, <1/1000	Très rare <1/10000
			gastro-intestinale	d'une maladie de Crohn et de colite ulcéreuse
Affections hépatobiliaires	Elévation des enzymes hépatiques			Hépatite, (élévation des phosphatases alcalines)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, rash, dermatite, urticaire	Œdème de Quincke	Purpura, eczéma, réactions cutanéo-muqueuses sévères (incluant Syndrome de Stevens Johnson et toxidermie nécrosante)
Affections du rein et des voies urinaires		Elévation de l'urémie et de la créatininémie		Syndrome néphrotique, insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Œdème, fatigue, crampes dans les jambes
Investigations				Prise de poids

L'acéclofénac 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'événements 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).

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'hémo perfusion 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 STERODIENS,

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 T_{max} 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 (10 mg/kg/jour) a eu pour conséquence une série de changements morphologiques chez quelques foetus.

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

Phosphate dicalcique, amidon, poudre de cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, amidon, gélatine, PVP K 30, méthylparabène sodique, propylparabène sodique, talc, stéarate de magnésium, glycolate d'amidon sodique, aérosil, croscarmellose sodique, Titanium dioxide (blanc), alcool isopropylique, dichlorure de méthylène.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés (Aluminium/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MEDNEXT BIOTECH LIMITED

Araji No-1845-46-47, Near Jain temple, iswal, Udaipur-313011

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

