

Module 1 : Dossier administratif**1.3 Informations sur le produit****1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit (informations prescrites)**

D1CL188_RCP_002

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diclofénac Ubigen 50 mg comprimés. Boite de 10 blisters de 10 comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sr. No	Ingrédients Nom chimique	Spécification	Quantité (mg /cpr)	Fonction
01	Diclofénac sodique	Interne	50.00	Analgésique
02	Povidone (P.V.P.K.-30)	BP	1.00	Liant
03	Alcool isopropylique	BP	10.00	Solvant de granulation
04	Cellulose microcristalline (Avicel)	BP	65.90	Diluant
05	Talc purifié	BP	2.80	Glissant
06	Glycolate d'amidon sodique (Type-A)	BP	4.50	Désintégrant
07	Silice colloïdale anhydre	BP	0.50	Glissant
08	Stearate de magnésium	BP	2.00	Lubrifiant
09	Couche d'enrobage entérique blanc Spraycel SC-AQE-9031	Interne	10.00	Colorant
10	Phtalate de diéthyle	BP	1.00	Plastifiant
11	Eau purifiée	BP	Q.S.P.	Véhicule

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé gastro-résistant.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

- CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT A PARTIR DE 15 ANS, elles sont limitées au :
 - Traitement symptomatique au long cours :
 - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, et rhumatisme psoriasique ;
 - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
 - Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de :
 - rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses aiguës, tendinites, bursites),
 - arthrites microcristallines,
 - arthroses,

- lombalgies, radiculalgies sévères.
- Traitement des dysménorrhées essentielles, après bilan étiologique.
- CHEZ L'ENFANT A PARTIR DE 35 kg (SOIT ENVIRON 12 ANS), l'indication est limitée aux rhumatismes inflammatoires infantiles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

D'une manière générale, la dose doit être adaptée individuellement.

Population cible :

Adulte

- Rhumatologie :
 - Traitement des poussées aiguës : 150 mg par jour pendant 7 jours maximum, soit 1 comprimé à 50 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours.
 - Traitement d'entretien (ou d'emblée chez certains malades) : 75 à 100 mg par jour, soit 3 comprimés à 25 mg par jour à 2 comprimés à 50 mg en 2 ou 3 prises.
- Dysménorrhée essentielle : 100 mg par jour en 2 prises, soit 1 comprimé à 50 mg matin et soir.

Populations particulières :

Population pédiatrique (de 35 à 50 kg, soit de 12 à 15 ans)

- Rhumatismes inflammatoires : 2 à 3 mg/kg par jour, à répartir en 2 ou 3 prises, soit à titre indicatif : 1 comprimé à 50 mg 2 à 3 fois par jour, soit 100 à 150 mg par jour.

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

Population gériatrique (patients âgés de 65 ans ou plus)

Aucun ajustement posologique de la dose initiale n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4). Il est conseillé d'utiliser la dose minimale efficace chez les patients fragiles ou de faible poids corporel. (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé est contre-indiqué chez les patients insuffisants rénaux sévères (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques sévères (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration:

Voie orale.

Avaler les comprimés entiers, sans les croquer ni les mâcher, avec un grand verre d'eau et non à jeun. Les patients ayant un estomac sensible prendront les comprimés pendant les repas.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- antécédent d'allergie (tels que urticaire, angio-oedème, rhinite aiguë) ou d'asthme déclenché par la prise de diclofénac ou de substances d'activité proche telles que d'autres AINS ou l'acide acétylsalicylique (c'est-à-dire, réactions croisées induites par les AINS),

- grossesse, à partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6),
- en cas de traitement par du mifamurtide, en raison du risque de moindre efficacité du mifamurtide aux doses élevées d'AINS (voir rubrique 4.5),
- hémorragie ou perforation gastro-intestinale,
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- ulcère gastro-duodéal ou intestinal en évolution,
- insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4),
- insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4),
- insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale (voir rubrique 4.4),
- enfant de moins de 35 kg (en raison du dosage inadapté de ce médicament).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.2 et les paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires" ci-dessous).

Asthme préexistant

Chez les patients présentant un asthme, une rhinite allergique saisonnière, un œdème de la muqueuse nasale (polypose nasale), une bronchopneumopathie chronique obstructive ou une infection chronique des voies respiratoires (notamment lorsqu'elle est liée à des symptômes de type rhinite allergique), les réactions aux AINS telles que exacerbation de l'asthme (intolérance aux antalgiques / asthme déclenché par la prise d'antalgiques), œdème de Quincke ou urticaire sont plus fréquentes que chez les autres patients. Par conséquent, une prudence particulière est recommandée chez ces patients (traitement d'urgence disponible). Cela s'applique également aux patients qui sont allergiques à d'autres substances, par exemple sous forme de réactions cutanées, de prurit ou d'urticaire.

Population gériatrique

La prudence est recommandée chez les sujets âgés, notamment chez les patients âgés fragiles ou de faible poids corporel, puisqu'ils 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).

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS incluant le diclofénac, 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. Les conséquences sont généralement plus graves chez le sujet âgé. En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale chez des patients traités par Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé, le traitement doit être interrompu.

Comme avec tous les AINS, incluant le diclofénac, une surveillance médicale étroite est indispensable et des précautions particulières doivent être prises en cas d'utilisation de Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé chez des patients avec des symptômes évocateurs d'affections gastro-intestinales (GI) ou avec un antécédent évocateur d'ulcération,

d'hémorragie ou de perforation gastrique ou intestinale (voir [rubrique 4.8](#)).

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, fragile, de faible poids corporel. Pour réduire le risque de toxicité GI chez ces patients, le traitement doit être débuté et maintenu à la dose minimale efficace. 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'acide acétylsalicylique 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'acide acétylsalicylique (voir [rubrique 4.5](#)).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé, le traitement doit être arrêté.

Le diclofénac doit être administré avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir [rubrique 4.8](#)).

Les AINS, y compris le diclofénac, peuvent être associés à un risque accru de fuite anastomotique au niveau gastro-intestinal. Il est recommandé d'assurer une surveillance médicale étroite et de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de diclofénac après une intervention chirurgicale gastro-intestinale.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs.

Les risques cardiovasculaires associés à la prise du diclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement.

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque (NYHA ≤ 1), des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée. (voir [rubriques 4.3 et 4.8](#)).

Effets hématologiques

Au cours d'un traitement prolongé par Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé, comme avec les autres AINS, il est recommandé de contrôler la formule sanguine.

Comme les autres AINS, le diclofénac peut inhiber de manière temporaire l'agrégation plaquettaire. Les patients avec des troubles de l'hémostase doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS, dont Diclofénac Ubigen 50mg (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, pendant le premier mois de traitement. Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent également se produire dans de rares cas avec le diclofénac, en l'absence d'exposition antérieure à cette substance. Des réactions d'hypersensibilité peuvent en outre évoluer en syndrome de Kounis, une réaction allergique grave qui peut entraîner un infarctus du myocarde. Les symptômes initiaux de telles réactions peuvent inclure des douleurs thoraciques associées à une réaction allergique au diclofénac.

Effets rénaux

Insuffisance rénale fonctionnelle et rétention hydrosodée

Les AINS incluant le diclofénac, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

Des cas de rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'hypertension artérielle ou de majoration d'hypertension artérielle, d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été rapportés en relation avec un traitement par les AINS, incluant le diclofénac. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.3).

Une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée, notamment en début de traitement ou après une augmentation de la posologie, chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- traitement en association avec IEC, sartans, diurétiques et d'autres médicaments pouvant avoir un impact sur la fonction rénale (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie quelle qu'en soit l'origine, par exemple avant ou après une chirurgie importante (voir rubrique 4.3),
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée,
- antécédents d'hypertension artérielle.

L'arrêt du traitement est habituellement suivi d'un retour à l'état de santé initial avant traitement.

Hyperkaliémie

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémisants (voir rubrique 4.5).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir [rubrique 4.5](#)).

Effets hépatiques

Une surveillance médicale étroite est nécessaire en cas de prescription de Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé chez des patients ayant une atteinte de la fonction hépatique, car leur état pourrait s'aggraver.

Comme avec la plupart des AINS, incluant le diclofénac, on peut observer une augmentation du taux d'une ou plusieurs enzymes hépatiques. Au cours de traitement prolongé par Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé, une surveillance régulière de la fonction hépatique est conseillée par mesure de précaution.

Interrompre le traitement par Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé lors d'anomalies persistantes ou d'aggravation de la fonction hépatique, lors de signes cliniques d'hépatopathie ou d'autres manifestations (éosinophilie, éruption cutanée...).

Une hépatite peut également se développer sans signes avant-coureurs lors d'un traitement par diclofénac.

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation de Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé chez des patients souffrant de porphyrie hépatique, car le traitement pourrait déclencher une crise.

Interactions avec les autres AINS

L'utilisation concomitante de Diclofénac Ubigen 50 mg, comprimé avec d'autres AINS administrés par voie systémique y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox 2), doit être évitée en raison d'effets indésirables.

Signes d'infections masqués

Comme les autres AINS, le diclofénac peut masquer les signes et symptômes d'infection en raison de ses propriétés pharmacodynamiques.

Précautions d'emploi

Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

Ce médicament contient moins de 4 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

L'action et les effets secondaires d'un médicament peuvent être augmentés ou diminués par d'autres médicaments.

A titre d'exemple, des interactions ont été observées entre le diclofénac et les anticoagulants, les diurétiques, les antihypertenseurs et les antidiabétiques, les glucocorticoïdes ou d'autres substances analgésiques ou anti-inflammatoires, la digoxine, la phénytoïne, le lithium, le méthotrexate ou la cyclosporine.

Ne pas oublier d'informer le médecin sur les médicaments que le patient est en train de prendre ou qu'il a pris jusqu'à peu de temps auparavant.

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois certaines substances, comme le triméthoprim, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

Anticoagulants et agents antiplaquettaires :

Il est recommandé d'être prudent car l'administration concomitante pourrait augmenter le risque hémorragique. Bien qu'il ressorte des études cliniques que le diclofénac n'exerce aucune influence sur l'activité des anticoagulants, des cas témoignant d'un risque accru d'hémorragie en cas d'utilisation concomitante de diclofénac et d'anticoagulants ont été rapportés. Les patients recevant ce type de traitement doivent être étroitement suivis.

L'administration simultanée de diclofénac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations contre-indiquées

- **Mifamurtide** : aux doses élevées d'AINS, risque de moindre efficacité du mifamurtide.

Associations déconseillées

- **Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) :** majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- **Anticoagulants oraux :** augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- **Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens :** majoration du risque d'effets indésirables au niveau gastro-intestinal notamment des risques ulcérogène et hémorragique digestifs (voir rubrique 4.4).
- **Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé) :** augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- **Lithium :** augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.
- **Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :** augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires, ayant pour conséquence une

augmentation de la concentration plasmatique de méthotrexate). Il est recommandé de prendre des précautions lorsque des AINS, incluant le diclofénac, sont administrés moins de 24 heures avant ou après un traitement par méthotrexate.

- **Nicorandil** : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestives.
- **Pémétrexed (en cas de fonction rénale faible à modérée)** : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Anticoagulants (autres que les anticoagulants oraux, les héparines de bas poids moléculaire et apparentés, les héparines non fractionnées) et anti-agrégants plaquettaires** : Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Bien qu'aucune investigation n'ait démontré une influence du diclofénac sur l'action des anticoagulants, des cas isolés d'augmentation du risque hémorragique chez des patients traités par une association concomitante de diclofénac et d'anticoagulants ont été rapportés. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique étroite est recommandée.
- **Ciclosporine** : Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Le diclofénac, comme les autres AINS, agissant sur les prostaglandines au niveau rénal, peut augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine. Il doit être prescrit à des doses inférieures à celles utilisées chez les patients non traités par la ciclosporine. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- **Cobimétinib** : Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.
- **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II** : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrice due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, comme avec d'autres AINS, possibilité de réduction de l'effet des médicaments antihypertenseurs comme les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. La pression artérielle doit être surveillée régulièrement chez les patients traités par une association de diclofénac avec des médicaments antihypertenseurs, notamment chez les sujets âgés. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association, particulièrement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, du fait de l'augmentation du risque de néphrotoxicité.
- **Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg/semaine)** : augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires, ayant pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques de méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. Il est recommandé de prendre des précautions lorsque des AINS, incluant le diclofénac, sont administrés moins de 24 heures avant ou après un traitement par méthotrexate.
- **Pémétrexed (en cas de fonction rénale normale)** : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- **Tacrolimus** : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

- **Ténofovir disoproxil** : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

- **Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)**. Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- **Antiagrégants plaquettaires**. Augmentation du risque hémorragique, notamment gastro-intestinal
- **Antidiabétiques** : Les études cliniques ont montré que le diclofénac peut être administré en même temps que des antidiabétiques oraux sans influencer leur effet clinique. Des cas isolés d'effets hypoglycémiques ou hyperglycémiques nécessitant des modifications de la posologie des antidiabétiques au cours du traitement par le diclofénac ont toutefois été signalés. C'est pourquoi, par mesure de précaution, il est recommandé de surveiller la glycémie au cours du traitement concomitant.
- **Autres hyperkaliémiants (dont le triméthoprime)** : Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale (voir rubrique 4.4). Surveillance régulière de la kaliémie.
- **Bêta-bloquants (sauf esmolol)** : Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- **Déférasirox** : Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- **Digoxine** : En cas d'utilisation concomitante, le diclofénac peut entraîner une augmentation de la digoxinémie. Il est recommandé de surveiller la digoxinémie.
- **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)** : Augmentation du risque d'effets indésirables au niveau gastro-intestinal notamment des risques d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- **Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées (doses préventives)** : Augmentation du risque hémorragique.
- **Inhibiteurs du cytochrome CYP2C9** : La prudence est recommandée lors de l'administration simultanée de diclofénac avec de puissants inhibiteurs du CYP2C9 (comme le voriconazole). Ceci peut en effet conduire à une augmentation significative du pic de concentration sérique du diclofénac et donc de son exposition.
- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** : Majoration du risque hémorragique (voir rubrique 4.4).
- **Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques** : Augmentation du risque hémorragique.
- **Pentoxifylline** : Majoration du risque hémorragique.
- **Phénytoïne** : Lorsque la phénytoïne est administrée en même temps que le diclofénac, il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de phénytoïne en raison d'une augmentation attendue de l'exposition à la phénytoïne.
- **Quinolones** : Des cas isolés de convulsions qui pourraient avoir été provoquées par l'utilisation concomitante de quinolones et d'AINS ont été signalés.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le médecin traitant devra aussi être informé en cas de grossesse pendant le traitement ou

d'allaitement. Au cours du premier ou du deuxième trimestre de grossesse, le diclofénac sera administré avec beaucoup de prudence et sous le contrôle du médecin.

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 1er 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 embryofœtale. 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** :
 - 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.
 - 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

Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

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

Très occasionnellement les comprimés de diclofénac sodique ont provoqué étourdissements, fatigue ou somnolence. Des problèmes de vision ont également été signalés. Si vous êtes affecté de cette manière, vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Ce médicament est généralement bien toléré s'il est correctement utilisé.

Effets cardiovasculaires

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

Effets gastro-intestinaux

- Peu fréquents: en début de traitement, nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, douleurs épigastriques, dyspepsie, anorexie, éructations.
- Rares: ulcère gastro-duodéal, perforation ou hémorragie digestive. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.
- Cas isolés: affections abdominales basses telles que colite hémorragique non spécifique, exacerbation de colite ulcéreuse. Ont été signalés des pancréatites, des cas de constipation.

Effets cutanés

- Cas isolés: chutes de cheveux, réactions de photosensibilisation.
- Très rarement des réactions bulleuses (Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Réactions d'hypersensibilité

- Dermatologiques: éruption cutanée, urticaire, eczéma.
- Respiratoires: bronchospasme, pneumopathie d'hypersensibilité.
- Autres: cas isolés de vascularite y compris purpura allergique, d'hypotension.
- Générales: très rares réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes notamment chez les sujets présentant une allergie à l'acide acétylsalicylique.

Effets sur le système nerveux central

- Peu fréquents: céphalées, étourdissements ou vertiges.
- Rarement: somnolence.
- Cas isolés: convulsions, méningite aseptique. Ont été rapportés des troubles de type insomnie, irritabilité, asthénie, tremblements.
- Cas isolés de troubles sensoriels: paresthésies, troubles visuels (flou visuel, diplopie), bourdonnements d'oreilles.

Effets sur le rein

- Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, hyperkaliémie).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des

facteurs de risque.

- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA: des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets sur le foie

- Peu fréquents: augmentation des transaminases sériques.
- Rare hépatite avec ou sans ictère.
- Cas isolés: hépatites fulminantes.

Effets sur le sang

Très rarement: leucopénie, agranulocytose, thrombopénie avec ou sans purpura, aplasie médullaire, anémie hémolytique.

Effets indésirables liés à la voie d'administration

- Peu fréquents: douleurs et induration au point d'injection.
- Cas isolés: abcès et nécroses au point d'injection.

4.9 Surdosage

Troubles du système nerveux central comme maux de tête, vertiges, prostration et inconscience, mais aussi convulsions myocloniques chez l'enfant, peuvent survenir. Douleurs abdominales, nausées et vomissements peuvent aussi se manifester. Hémorragies digestives, troubles de la fonction hépatique et de la fonction rénale peuvent se produire.

Mesures thérapeutiques après un surdosage : Il n'existe aucun antidote. Le patient sera transféré en milieu hospitalier spécialisé afin d'accélérer l'élimination, et procéder à une dialyse en cas d'intoxication grave s'accompagnant d'insuffisance rénale, diazépam ou phénobarbital en cas de convulsions.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique: ANTI-INFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX NON STEROÏDIENS, code ATC: M01AB05.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le diclofénac sodique est un agent non stéroïdien aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. C'est un inhibiteur de la prostaglandine synthétase (cyclo-oxygénase).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le diclofénac sodique est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien d'une nouvelle structure chimique qui, chez l'animal, montre un haut degré d'activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique dans divers modèles pharmacologiques. Il inhibe la biosynthèse des prostaglandines in vitro et in vivo, et cet effet inhibiteur explique au moins en partie le mécanisme d'action de la préparation. Dans l'expérimentation animale, le diclofénac sodique se caractérise par une large gamme thérapeutique. En outre, sa tolérabilité gastro-intestinale est meilleure que celle d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens hautement efficaces. Deux des métabolites produits au cours de la biotransformation du diclofénac sodique chez l'homme sont également biologiquement actifs. L'activité de ces deux métabolites est cependant beaucoup plus faible que celle du diclofénac sodique inchangé et est comparable à celle de la phénylbutazone.

Absorption

Le diclofénac est rapidement et totalement absorbé. La biodisponibilité par voie orale est de l'ordre de 50 % en raison de l'effet de premier passage hépatique.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'administration et se situent autour de 1,5 mg/l pour un comprimé à 50 mg.

Les doses répétées ne conduisent à aucune accumulation de diclofénac dans le plasma.

Distribution

Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %).

Dans le plasma, la décroissance des concentrations de diclofénac est bi-phasique. Elle correspond à une phase rapide de distribution tissulaire et à une phase plus lente d'élimination.

Le diclofénac diffuse dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont mesurées 2 à 4 heures après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Le diclofénac passe en faible quantité dans le lait maternel.

Biotransformation

Le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie. Les principales voies de métabolisation sont l'hydroxylation et la glycuconjugaison. Les métabolites obtenus sont dénués d'activité pharmacologique.

Élimination

L'excrétion est à la fois urinaire et fécale. Moins de 1 % du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Environ 60 % de la quantité administrée est éliminée sous forme de métabolites dans les urines, le reste est éliminé dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé se situe autour de 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ml/minute.

Variations physiopathologiques

La cinétique du diclofénac est linéaire dans l'intervalle de doses de 25 à 150 mg. Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés par l'âge.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation du diclofénac aux doses thérapeutiques chez l'Homme. Il n'a pas été décelé de potentiel tératogène au diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin. Le diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat; le développement prénatal, périnatal et postnatal de la descendance n'a pas été affecté.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone, alcool isopropylique, cellulose microcristalline, talc purifié, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, couche d'enrobage entérique blanc Spraycel SC-AQE-9031, phtalate de diéthyle, eau purifiée.

Enrobage: copolymère d'acide acrylique méthylrique, polyéthylène glycol, talc en poudre, dioxyde de titane (E 171).

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

6.4 Précautions spéciales de stockage

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur le conditionnement extérieur. Stocker à une température inférieure à 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas réfrigérer ni congeler.

6.5 Nature du conditionnement

10 blisters de 10 comprimés enrobés gastro-résistants, blancs, ronds, biconvexes, lisses des deux côtés sont emballés dans une boîte en carton imprimée, avec une notice bilingue français / anglais.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**7.1 Nom et adresse du détenteur de l'autorisation de mise sur le marché**

UBITHERA PHARMA PVT. LTD.

218, 2ND Floor, Vardhman Crown Mall,

Plot No -2, LSC, Sector 19, Dwarka, New Delhi-110075, Inde

7.2 Nom et adresse du fabricant

Lincoln Pharmaceuticals Limited

Trimul Estate, Khatraj, Tal. Kalol, Dist. Gandhinagar, Gujarat, Inde

8 NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sans objet.

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Sans objet.

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juillet 2021.

11 DOSIMETRIE

Sans objet.

12 INSTRUCTION POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:

[Liste II]