

1. NOM DU MÉDICAMENT

HIDOL (Diclofenac, huile de lin, salicylate de méthyle et gel de menthol)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diclofénac Diéthylamine BP-1,16% p/p
Eq.à Diclofenac Sodium-1% w/w
Huile de lin BP-3% p/p
Salicylate de méthyle BP-10% p/p
Menthol BP-5% p/p
Alcool benzylique BP-1% p/p
(Comme conservateur)
Dans une base de gel q.s.

Pour une liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel topique ; semi-solide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

HIDOL est indiqué pour le traitement du soulagement symptomatique local de la douleur et de l'inflammation dans les cas de :

- Ruptures des tendons, ligaments, muscles et articulations (par exemple, entorses, foulures et hématomes) ;
- Formes localisées de rhumatisme des tissus mous ;
- Infection des muscles et des articulations (arthrite rhumatoïde et arthrose, radiculite, douleurs lombaires, sciatique).

4.2. Dosage et administration

Dosage

Adultes

Le gel HIDOL doit être étalé doucement sur la peau pour pénétrer. En fonction de la taille du site infecté à traiter, 2 à 4 g (une masse circulaire d'environ 2 cm à 2,5 cm) doivent être appliqués 3 à 4 fois par jour. Après l'application, il faut se laver les mains, sauf si elles sont en cours de traitement.

Utilisation chez les personnes âgées : La dose adulte habituelle s'applique chez les personnes âgées.

Enfants

Les données disponibles sur l'efficacité et la sécurité d'emploi sont insuffisantes chez les enfants et les adolescents de moins de 14 ans (voir rubrique Contre-indications).

Mode d'administration

Utilisation locale.

Massez doucement le gel sur la zone douloureuse ou inflammatoire.

Après l'application :

- Les mains doivent être essuyées avec des serviettes en papier (par exemple), puis lavées (sauf en cas de poussée d'arthrose digitale, voir section 4.4). La serviette en papier doit être jetée à la poubelle après utilisation ;

- Les patients doivent attendre que HIDOL soit sec avant de prendre une douche ou un bain.

4.3. Contre-indications

Le gel HIDOL est contre-indiqué dans :

- Patients avec ou sans asthme chronique chez qui les crises d'asthme, l'urticaire ou la rhinite aiguë sont provoquées par l'acide acétylsalicylique (aspirine) ou d'autres AINS. Des réactions sévères et rarement fatales de type anaphylactique aux AINS ont été observées chez ces patients ;
- Patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien (PAC) ;
- Patients présentant une hypersensibilité connue au diclofénac, à l'huile de lin, au menthol racémique et au salicylate de méthyle ou à l'un des composants du gel HIDOL 1% ;
- Les femmes au troisième trimestre de leur grossesse ;
- Enfants et adolescents de moins de 14 ans.

4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'emploi

Événements thrombotiques cardiovasculaires

Les essais cliniques de plusieurs AINS sélectifs et non sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX-2) d'une durée allant jusqu'à 3 ans ont montré un risque accru d'événements thrombotiques cardiovasculaires (CV) graves, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux, qui peuvent être mortels. Tous les AINS, qu'ils soient sélectifs ou non de la COX-2, peuvent présenter un risque similaire. Les patients présentant une maladie CV connue ou des facteurs de risque de maladie CV peuvent être plus à risque.

Pour minimiser le risque potentiel d'un événement CV indésirable chez les patients traités par AINS, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible. Les médecins et les patients doivent rester attentifs à l'apparition de tels événements, même en l'absence de symptômes CV antérieurs. Les patients doivent être informés des signes et/ou des symptômes d'une toxicité CV grave et des mesures à prendre s'ils se produisent. Il n'existe aucune preuve cohérente que l'utilisation simultanée d'aspirine atténue le risque accru d'événements thrombotiques CV graves associés à l'utilisation des AINS.

L'utilisation simultanée d'aspirine et d'AINS tels que le diclofénac augmente le risque d'événements gastro-intestinaux (GI) graves. Deux grands essais cliniques contrôlés portant sur l'utilisation d'un AINS sélectif de la COX-2 pour le traitement de la douleur dans les 10 à 14 jours suivant un pontage aorto-coronarien ont révélé une augmentation de l'incidence des cas suivants infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral.

Effets GI - Risque d'ulcération, de saignement et de perforation GI

Les AINS, y compris le diclofénac, peuvent provoquer des événements gastro-intestinaux graves, notamment des saignements, des ulcérations et perforation de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, qui peuvent être fatales. Ces effets indésirables graves

Ces effets indésirables graves peuvent survenir à tout moment, avec ou sans symptômes avant-coureurs, chez les patients traités par des AINS. AINS. Seul 1 patient sur 5 qui développe un événement indésirable gastro-intestinal supérieur grave sous traitement AINS est symptomatique. Des ulcères du tube digestif supérieur, des saignements importants ou des perforations causés par les AINS surviennent chez AINS surviennent chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois, et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant 1 an. Ces tendances se poursuivent avec l'allongement de la durée d'utilisation, ce qui augmente la probabilité de développer un événement gastro-intestinal grave à un moment donné au cours du traitement. Cependant, même un traitement de courte durée n'est pas sans risque. Les AINS doivent être prescrits avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère ou de saignement gastro-intestinal.

Les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal et/ou d'hémorragie gastro-intestinale qui utilisent des AINS ont un risque plus de 10 fois plus élevé de développer une hémorragie gastro-intestinale que les patients ne présentant aucun de ces facteurs de risque. D'autres facteurs augmentent le risque de

saignement gastro-intestinal chez les patients traités par AINS, notamment l'utilisation concomitante de corticostéroïdes oraux ou d'anticoagulants, la durée prolongée du traitement par AINS, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'âge avancé et un mauvais état de santé général. La plupart des rapports spontanés d'événements gastro-intestinaux mortels concernent des patients âgés ou affaiblis.

Il convient donc d'être particulièrement prudent dans le traitement de cette population. Pour minimiser le risque potentiel d'un événement gastro-intestinal indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible. Les médecins et les patients doivent rester attentifs aux signes et symptômes d'ulcération et de saignement gastro-intestinaux pendant le traitement par le diclofénac et entreprendre rapidement une évaluation et un traitement supplémentaires si un événement indésirable gastro-intestinal grave est suspecté. Pour les patients à haut risque, d'autres traitements qui n'impliquent pas d'AINS doivent être envisagés.

Effets hépatiques

Des élévations d'un ou plusieurs tests hépatiques peuvent survenir pendant le traitement par le diclofénac sodique. Ces anomalies de laboratoire peuvent progresser, rester inchangées ou être transitoires avec la poursuite du traitement. Des élévations marginales (c.-à-d. moins de 3 fois la limite supérieure de la normale) ou des élévations plus importantes des transaminases sont survenues chez environ 15 % des patients traités par le diclofénac. Parmi les marqueurs de la fonction hépatique, l'ALT (SGPT) est recommandé pour la surveillance des lésions hépatiques.

Dans les essais cliniques, des élévations significatives (c'est-à-dire supérieures à 3 fois la LSN) de l'AST (SGOT) (l'ALT n'a pas été mesurée dans toutes les études) sont survenues chez environ 2 % des quelque 5 700 patients à un moment ou à un autre du traitement par le diclofénac. Dans une vaste étude ouverte et contrôlée portant sur 3 700 patients traités pendant 2 à 6 mois, les patients ont été contrôlés une première fois à 8 semaines et 1 200 patients ont été contrôlés à nouveau à 24 semaines. Des élévations significatives des taux d'ALAT et/ou d'ASAT sont survenues chez environ 4 % des patients, y compris des élévations marquées (c'est-à-dire plus de 8 fois la LSN) chez environ 1 % des 3 700 patients. Dans cette étude ouverte, une incidence plus élevée d'élévations marginales (moins de 3 fois la limite supérieure de la normale), modérées (3 à 8 fois la limite supérieure de la normale) et marquées (> 8 fois la limite supérieure de la normale) de l'ALT ou de l'AST a été observée chez les patients recevant du diclofénac par rapport aux autres AINS. Les élévations des transaminases ont été observées plus fréquemment chez les patients atteints d'arthrose que chez ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde. Presque toutes les élévations significatives des transaminases ont été détectées avant que les patients ne deviennent symptomatiques. Des tests anormaux sont survenus au cours des 2 premiers mois de traitement par le diclofénac chez 42 des 51 patients de tous les essais qui ont développé des élévations marquées des transaminases.

Dans les rapports de post-commercialisation, des cas d'hépatotoxicité induite par le médicament ont été rapportés au cours du premier mois, et dans certains cas, au cours des 2 premiers mois de traitement, mais ils peuvent survenir à tout moment pendant le traitement par le diclofénac. La surveillance post-marketing a rapporté des cas de réactions hépatiques sévères, y compris des nécroses hépatiques, des ictères, des hépatites fulgurantes avec et sans ictère, et des insuffisances hépatiques. Certains de ces cas rapportés ont entraîné des décès ou une transplantation hépatique. Les médecins doivent mesurer périodiquement les transaminases chez les patients recevant un traitement à long terme par le diclofénac, car une hépatotoxicité grave peut se développer sans prodrome de symptômes distinctifs. On ne connaît pas le moment optimal pour effectuer la première mesure des transaminases et les suivantes. Sur la base des données des essais cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation, les transaminases doivent être contrôlées dans les 4 à 8 semaines suivant l'initiation du traitement par le diclofénac. Cependant, des réactions hépatiques graves peuvent survenir à tout moment du traitement par le diclofénac.

Si les résultats anormaux des tests hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes cliniques et/ou des symptômes correspondant à une maladie hépatique apparaissent, ou si des manifestations systémiques se produisent (par exemple éosinophilie, éruption cutanée, douleurs abdominales, diarrhée, urine foncée, etc.), il faut cesser immédiatement l'administration du diclofénac sodique. Pour minimiser la possibilité que les lésions hépatiques s'aggravent entre les mesures des transaminases, les médecins doivent informer les patients des signes et symptômes d'alerte de l'hépatotoxicité (par exemple, nausées, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, ictère, sensibilité du quadrant supérieur droit et symptômes pseudo-grippaux) et des

mesures appropriées que les patients doivent prendre si ces signes et symptômes apparaissent. Pour minimiser le risque potentiel d'un événement indésirable lié au foie chez les patients traités par le diclofénac sodique, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible. La prudence est de rigueur lors de la prescription du diclofénac sodique avec des médicaments concomitants connus pour être potentiellement hépatotoxiques (par exemple antibiotiques, antiépileptiques).

Hypertension artérielle

Les AINS, y compris le gel de diclofénac, peuvent entraîner l'apparition d'une nouvelle hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, ces deux phénomènes pouvant contribuer à l'augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires. Les patients prenant des thiazidiques ou des diurétiques de l'anse peuvent avoir une réponse altérée à ces thérapies lorsqu'ils prennent des AINS. Les AINS, y compris le gel de diclofénac, doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension. La pression artérielle doit être surveillée de près lors de l'instauration du traitement par diclofénac et pendant toute la durée du traitement.

Insuffisance cardiaque congestive et œdème

Une rétention d'eau et des œdèmes ont été observés chez certains patients traités par des AINS, y compris le gel de diclofénac. Le gel de diclofénac doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de rétention d'eau ou d'insuffisance cardiaque.

Effets rénaux

L'administration à long terme d'AINS a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres lésions rénales. La toxicité rénale a également été observée chez des patients chez qui les prostaglandines rénales ont un rôle compensatoire dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction dose-dépendante de la formation de prostaglandines et, secondairement, du débit sanguin rénal, ce qui peut précipiter une décompensation rénale manifeste. Les patients les plus exposés à cette réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), et les personnes âgées. L'arrêt du traitement par AINS est généralement suivi d'un retour à l'état antérieur au traitement. Aucune information n'est disponible à partir d'études cliniques contrôlées concernant l'utilisation du gel de diclofénac chez les patients atteints d'une maladie rénale avancée. Par conséquent, le traitement par le gel de diclofénac n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie rénale avancée. Si un traitement par le gel de diclofénac est initié, une surveillance étroite de la fonction rénale du patient est recommandée.

Réactions anaphylactoïdes

Comme avec les autres AINS, des réactions anaphylactoïdes peuvent survenir chez des patients n'ayant jamais été exposés au gel de diclofénac. Le gel de diclofénac ne doit pas être administré aux patients présentant la triade de l'aspirine. Ce complexe de symptômes survient généralement chez des patients asthmatiques qui présentent une rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou qui présentent un bronchospasme sévère, potentiellement mortel, après avoir pris de l'aspirine ou d'autres AINS. Une aide d'urgence doit être recherchée dans les cas où une réaction anaphylactoïde se produit.

Réactions cutanées

Les AINS, y compris le gel de diclofénac, peuvent provoquer des effets indésirables cutanés graves tels que la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortels. Ces événements graves peuvent survenir sans avertissement. Les patients doivent être informés des signes et symptômes des manifestations cutanées graves, et l'utilisation du médicament doit

être interrompue à la première apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Le gel de diclofénac ne doit pas être appliqué sur des plaies cutanées ouvertes, des infections, des inflammations ou des dermatites exfoliatives, car cela peut affecter l'absorption et la tolérance du médicament. Le gel de diclofénac ne doit pas entrer en contact avec les yeux ou les muqueuses. L'effet du gel de diclofénac sous des pansements occlusifs n'a pas été évalué. n'a pas été évalué et doit être évité.

Grossesse

Comme pour les autres AINS, le gel de diclofénac doit être évité en fin de grossesse, car il peut provoquer une fermeture prématurée du canal artériel.

Traitement aux corticostéroïdes

Le gel de diclofénac ne peut pas se substituer aux corticostéroïdes ou traiter l'insuffisance de corticostéroïdes. L'arrêt brutal des corticostéroïdes peut entraîner une exacerbation de la maladie sensible aux corticostéroïdes. Les patients sous corticothérapie prolongée doivent voir leur traitement diminuer lentement si la décision d'arrêter les corticostéroïdes est prise.

Inflammation

L'activité pharmacologique du diclofénac dans la réduction de l'inflammation, et éventuellement de la fièvre, peut diminuer l'utilité de ces signes diagnostiques dans la détection des complications infectieuses d'états douloureux présumés non infectieux, non infectieuses et douloureuses.

Effets hématologiques

Une anémie est parfois observée chez les patients recevant des AINS. Cela peut être dû à une rétention d'eau, à une perte de sang gastro-intestinale occulte ou grossière, ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas encore été décrit. Les patients sous traitement à long terme par AINS, y compris le gel de diclofénac, doivent faire vérifier leur hémoglobine ou leur hématocrite s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie ou de perte de sang. Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et il a été démontré qu'ils prolongent le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'aspirine, leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement moindre, de plus courte durée et réversible. Les patients traités par le gel de diclofénac, qui peuvent être affectés par une altération de la fonction plaquettaire, tels que ceux présentant des troubles de la coagulation ou les patients recevant des anticoagulants doivent être surveillés attentivement.

Asthme préexistant

Les patients asthmatiques peuvent présenter un asthme sensible à l'aspirine. L'utilisation d'aspirine chez les patients souffrant d'asthme sensible à l'aspirine a été associée à un bronchospasme sévère, qui peut être fatal. Comme une réactivité croisée, y compris un bronchospasme, entre l'aspirine et d'autres AINS a été rapportée chez ces patients sensibles à l'aspirine, le gel de diclofénac ne doit pas être administré aux patients présentant cette forme de sensibilité à l'aspirine et doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un asthme préexistant.

Exposition au soleil

Les patients doivent minimiser ou éviter l'exposition au soleil naturel ou artificiel sur les zones traitées car des études chez l'animal ont indiqué que le traitement topique au diclofénac entraînait une apparition plus précoce des tumeurs cutanées induites par les rayons ultraviolets. Les effets potentiels du gel de diclofénac sur la réponse de la peau aux rayons ultraviolets chez l'homme ne sont pas connus. ultraviolets chez l'homme ne sont pas connus.

Exposition des yeux

Le contact du gel de diclofénac avec les yeux et les muqueuses, bien que non étudié, doit être évité. Les patients doivent être informés qu'en cas de contact avec les yeux, ils doivent immédiatement rincer l'œil avec de l'eau ou du sérum physiologique et consulter un médecin si l'irritation persiste pendant plus d'une heure.

Précautions particulières

- Il faut éviter de se doucher ou de se baigner pendant au moins une heure après l'application ;
- Le patient doit se laver les mains après utilisation, sauf si les mains sont l'articulation traitée. Si le gel de diclofénac est appliqué sur la ou les mains pour le traitement, le patient ne doit pas se laver la ou les mains traitées pendant au moins 1 heure après l'application ;
- Le gel de diclofénac ne doit pas être appliqué sur des plaies ouvertes ;
- Le contact du gel de diclofénac avec les yeux et les muqueuses doit être évité ;
- La chaleur externe et/ou les pansements occlusifs ne doivent pas être appliqués sur les articulations traitées ;
- L'exposition de la ou des articulations traitées au soleil doit être évitée ;
- Le gel de diclofénac ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec des écrans solaires, des cosmétiques, des lotions, des hydratants, des insectifuges ou d'autres médicaments topiques sur les mêmes sites cutanés n'a pas été évalué ;
- L'utilisation concomitante du gel de diclofénac avec des AINS oraux n'a pas été évaluée, et peut augmenter les effets indésirables des AINS ;
- Le port de vêtements ou de gants doit être évité pendant au moins 10 minutes après l'application du gel de diclofénac.

Les préparations analgésiques topiques contenant du salicylate de méthyle doivent être utilisées avec prudence chez les patients présentant un risque accru de développer des effets indésirables liés aux salicylates. Ce produit contient du salicylate de méthyle et lorsqu'il est appliqué ou frotté sur la peau, il peut être absorbé par la peau et passer dans le sang. Pour les patients prenant de la warfarine, une application excessive sur la peau en cas de douleurs musculaires ou articulaires peut augmenter les risques de saignement.

Les enfants souffrant de grippe, de varicelle ou de fièvre doivent éviter d'utiliser ce produit car les salicylates peuvent provoquer le syndrome de Reyes.

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

L'absorption systémique du diclofénac à partir d'une application topique étant très faible, de telles interactions sont très peu probables. Il n'y a pas d'interactions connues avec le gel de diclofénac mais les interactions connues avec le diclofénac oral sont mentionnées ci-dessous.

Aspirine

Lorsque le diclofénac est administré avec de l'aspirine, la liaison du diclofénac aux protéines est réduite, bien que la clairance du diclofénac libre ne soit pas modifiée. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue ; cependant, comme pour les autres AINS, l'administration concomitante de diclofénac et d'aspirine n'est généralement pas recommandée en raison du risque d'augmentation des effets indésirables.

Anticoagulants

Les effets des anticoagulants tels que la warfarine et les AINS sur les saignements gastro-intestinaux sont synergiques, de sorte que les utilisateurs des deux médicaments ont un risque de saignement gastro-intestinal grave plus élevé que les utilisateurs de l'un ou l'autre médicament seul.

Inhibiteurs de l'ECA

Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. Cette interaction doit être prise en

Cette interaction doit être prise en considération chez les patients qui prennent des AINS en même temps que des inhibiteurs de l'ECA.

Diurétiques

Des études cliniques, ainsi que des observations après commercialisation, ont montré que les AINS peuvent réduire l'effet natriurétique du furosémide et des thiazides chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines. Lors d'un traitement concomitant avec des AINS, le patient doit être surveillé de près afin de détecter tout signe d'insuffisance rénale et de s'assurer de l'efficacité du diurétique.

Lithium

Les AINS ont produit une élévation des niveaux de lithium plasmatique et une réduction de la clairance rénale du lithium. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale a diminué d'environ 20 %. Ces effets ont été attribués à l'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines par l'AINS. Ainsi, lorsque des AINS, y compris le diclofénac et le lithium, sont administrés simultanément, les patients doivent être surveillés attentivement pour détecter les signes de toxicité du lithium.

Méthotrexate

On a signalé que les AINS inhibent de manière compétitive l'accumulation de méthotrexate dans les tranches de rein de lapin. Cela pourrait indiquer qu'ils pourraient renforcer la toxicité du méthotrexate. La prudence est de mise lorsque des AINS, y compris le diclofénac, sont administrés en même temps que le méthotrexate.

Cyclosporine

Le diclofénac, comme les autres AINS, peut affecter les prostaglandines rénales et augmenter la toxicité de certains médicaments. Par conséquent, un traitement concomitant par le diclofénac peut augmenter la néphrotoxicité de la cyclosporine. Il convient d'être prudent lorsque le diclofénac est administré en même temps que la cyclosporine.

AINS par voie orale

Aucune étude d'interaction spécifique entre le gel de diclofénac et les AINS oraux n'a été réalisée. De plus, les essais cliniques du gel de diclofénac ont interdit l'utilisation concomitante d'AINS oraux. Il existe une exposition systémique au diclofénac après une utilisation normale du gel de diclofénac, jusqu'à 6 % des niveaux systémiques d'une dose orale unique de diclofénac sodique. Par conséquent, l'administration concomitante de gel de diclofénac avec des AINS oraux ou de l'aspirine peut entraîner une augmentation des effets indésirables. ou de l'aspirine peut entraîner une augmentation des effets indésirables des AINS.

Traitements topiques

L'utilisation concomitante du gel de diclofénac avec d'autres produits topiques, y compris des médicaments topiques, des écrans solaires, des lotions, des produits hydratants et des cosmétiques, sur le même site cutané n'a pas été testée et doit être évitée en raison du risque de modification de la tolérance et de l'absorption locales.

Warfarine

Ce produit contient du salicylate de méthyle et, lorsqu'il est appliqué ou frotté sur la peau, il peut être absorbé par la peau et passer dans le sang. Pour les patients prenant de la warfarine, une application excessive sur la peau en cas de douleurs musculaires ou articulaires peut augmenter les risques de saignement.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La concentration systémique du diclofénac est plus faible après une administration topique par rapport aux formulations orales. En ce qui concerne le traitement systémique par AINS, il est recommandé ce qui suit :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données issues d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru 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 passe de moins de 1% à environ 1,5%. Le risque semble augmenter avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré et post-implantatoires et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence plus élevée de certaines malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, a été rapportée chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la phase d'organogenèse de la gestation.

Par conséquent, à moins d'une nécessité absolue, le diclofénac ne doit pas être administré pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. Si le diclofénac est administré à une femme qui souhaite devenir enceinte ou pendant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peut exposer le fœtus à :

- toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- dysfonctionnement rénal, qui peut évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios ;
- la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, pour :
 - un risque d'allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant qui peut se produire même à très faible dose ;
 - une inhibition des contractions utérines, entraînant un retard du terme ou un accouchement prolongé.

Par conséquent, le diclofénac est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Travail et accouchement

Dans les études menées chez le rat avec des AINS administrés par voie orale, dont le diclofénac, comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, on observe une augmentation de l'incidence de la dystocie et du retard de la parturition correspondant à une dose équivalente chez l'homme approximativement comme la dose clinique maximale recommandée (sur la base d'une comparaison de la biodisponibilité et de la surface corporelle). Les effets du gel de diclofénac sur le travail et l'accouchement chez la femme enceinte sont inconnus.

Lactation

On ne sait pas si le diclofénac est excrété dans le lait maternel ; cependant, des études menées chez l'animal ont permis de détecter le diclofénac dans le lait après administration orale. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que le gel de diclofénac peut entraîner des effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut décider d'interrompre l'allaitement ou de cesser l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère. L'innocuité de l'utilisation du menthol et du salicylate de méthyle pendant l'allaitement n'a pas été établie ; par conséquent, le bénéfice potentiel du produit doit être évalué par rapport aux risques possibles pour la mère et l'enfant.

Fertilité

Sur la base du mécanisme d'action, l'utilisation d'AINS à médiation prostaglandine, y compris le gel topique de diclofénac sodique, peut retarder ou prévenir la rupture des follicules ovariens, qui a été associée à une infertilité réversible chez certaines femmes. Des études publiées chez l'animal ont montré que

l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines a le potentiel de perturber la rupture folliculaire médiée par les prostaglandines, nécessaire à l'ovulation. De petites études menées chez des femmes traitées par des AINS ont également montré un retard réversible de l'ovulation. Envisager l'arrêt des AINS, y compris le gel topique de diclofénac sodique, chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'une recherche d'infertilité.

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

En raison du manque d'expérience dans l'utilisation de ce médicament, son utilisation n'est pas recommandée pour les conducteurs et les utilisateurs de machines.

4.8. Effets indésirables

Diclofenac Sodium

Les effets indésirables suivants peuvent se produire :

- Événements thrombotiques cardiovasculaires ;
- Hémorragie gastro-intestinale, ulcération et perforation ;
- Hépatotoxicité ;
- Hypertension ;
- Insuffisance cardiaque et œdème ;
- Toxicité rénale et hyperkaliémie ;
- Réactions anaphylactiques ;
- Réactions cutanées graves ;
- Toxicité hématologique

Au cours du développement clinique, 913 patients ont été exposés au gel topique de diclofénac sodique dans le cadre d'études randomisées, en double aveugle, multicentriques, contrôlées par véhicule et à groupes parallèles sur l'arthrose des articulations superficielles des extrémités. Parmi ceux-ci, 513 patients ont reçu du gel topique de diclofénac sodique pour l'arthrose du genou et 400 ont été traités pour l'arthrose de la main. De plus, 583 patients ont été exposés au gel topique de diclofénac sodique dans le cadre d'un essai d'innocuité à long terme non contrôlé et ouvert sur l'arthrose du genou. Parmi eux, 355 patients ont été traités pour une arthrose d'un genou et 228 pour une arthrose des deux genoux. La durée d'exposition variait de 8 à 12 semaines pour les études contrôlées par placebo, et jusqu'à 12 mois pour l'essai de sécurité ouvert.

Essais à court terme contrôlés par placebo

Effets indésirables observés chez au moins 1 % des patients traités par le gel de diclofénac

Les effets indésirables non graves qui ont été signalés au cours des études à court terme, contrôlées par placebo, comparant le gel de diclofénac et le placebo (gel véhicule) sur des périodes d'étude de 8 à 12 semaines (16 g par jour), étaient des réactions au site d'application. Ce sont les seuls effets indésirables qui sont survenus chez >1% des patients traités, avec une fréquence plus élevée dans le groupe gel de diclofénac (7%) que dans le groupe placebo (2%). Le tableau 1 énumère les types de réactions au site d'application signalées. La dermatite au site d'application était le type le plus fréquent de réaction au site d'application et a été rapportée par 4 % des patients traités par gel de diclofénac, contre 1 % des patients sous placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables non graves au site d'application ($\geq 1\%$ des patients sous gel de diclofénac) - essais contrôlés à court terme.

Effet indésirable†	Gel de Diclofenac N=913, N (%)	Placebo (véhicule) N=876, N (%)
Toute réaction du site d'application	62 (7)	19(2)
Dermatite au site d'application	32(4)	6(<1)

Prurit au site d'application	7(<1)	1(<1)
Érythème du site d'application	6(<1)	3(<1)
Paresthésie du site d'application	5(<1)	3(<1)
Sécheresse du site d'application	4(<1)	3(<1)
Vésicules du site d'application	3(<1)	0
Irritation du site d'application	2(<1)	0
Papules au niveau du site d'application	1(<1)	0

†Terme préférentiel selon MedDRA 9.1

Dans les essais contrôlés par placebo, le taux d'abandon dû aux effets indésirables était de 5 % pour les patients traités par le gel de diclofénac et de 3 % pour les patients du groupe placebo. Les réactions au site d'application, y compris la dermatite au site d'application, ont été la raison la plus fréquente de l'arrêt du traitement.

Essai à long terme, ouvert, sur la sécurité

Dans l'étude ouverte de sécurité à long terme, la distribution des effets indésirables était similaire à celle des études contrôlées par placebo. Dans cette étude, où les patients ont été traités pendant un an avec jusqu'à 32 g par jour de gel de diclofénac, une dermatite au site d'application a été observée chez 11 % des patients. Des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du médicament étudié ont été observés chez 12 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt de l'étude était la dermatite au site d'application, qui a été observée chez 6 % des patients. Le syndrome de Nicolau, également connu sous le nom de dermatite de type livedo ou embolie cutis medicamentosa, est une complication rare rapportée après une injection intramusculaire de diclofénac sodique.

Menthol et salicylate de méthyle

HIDOL contient du menthol et du salicylate de méthyle et peut donc provoquer des convulsions. Maux de tête, vertiges, nausées et vomissements, irritation de la peau, dermatite de contact, éruption cutanée, démangeaisons, rougeur ou gonflement, sensation de brûlure ou de piqûre peuvent survenir. ou gonflement, sensation de brûlure ou de piqûre. Peut provoquer des réactions d'hypersensibilité/allergie chez certaines personnes à la peau sensible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Vous pouvez signaler les effets secondaires en visitant le site web www.strides.com/contact_DS.aspx ou en nous envoyant un courriel à drugsafety@strides.com. En signalant les effets secondaires, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

4.9. Surdosage

Diclofenac Sodium

Il n'y a pas eu d'expérience de surdosage avec le gel de diclofénac. Aucun événement d'ingestion accidentelle n'a été rapporté avec le gel de diclofénac. Des effets similaires à ceux observés après un surdosage de comprimés de diclofénac peuvent être attendus en cas d'ingestion de quantités importantes de gel de diclofénac.

Les symptômes consécutifs à un surdosage aigu d'AINS par voie orale se limitent généralement à une léthargie, une somnolence, des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques, qui sont généralement réversibles avec des soins de soutien. Des saignements gastro-intestinaux peuvent survenir. L'hypertension, l'insuffisance rénale aiguë, la dépression respiratoire et le coma peuvent survenir. Des

réactions anaphylactoïdes ont été rapportées lors de l'ingestion thérapeutique d'AINS, et peuvent survenir après un surdosage.

En cas d'ingestion orale entraînant des effets secondaires systémiques importants, il est recommandé de vider l'estomac par vomissement ou lavage. La diurèse forcée peut théoriquement être bénéfique car le médicament est excrété dans l'urine.

L'effet de la dialyse ou de l'hémoperfusion sur l'élimination du diclofénac (lié à 99 % aux protéines) n'est pas prouvé. En plus des mesures de soutien, l'utilisation de charbon actif oral peut aider à réduire l'absorption du diclofénac. Un traitement de soutien et symptomatique doit être administré pour les complications telles que l'insuffisance rénale, les convulsions, l'irritation gastro-intestinale et la dépression respiratoire.

Symptômes d'une surdose de salicylate de méthyle

Une intoxication aux salicylates peut survenir après l'ingestion ou l'application topique de salicylate de méthyle. Une intoxication légère et chronique aux salicylates, ou salicylisme, ne survient généralement qu'après l'utilisation répétée de fortes doses. Le salicylisme peut également se produire après une application topique excessive de salicylates. Les symptômes comprennent des vertiges, des acouphènes, une surdité, des sueurs, des nausées et des vomissements, des maux de tête et une confusion, et peuvent être contrôlés en réduisant la dose. Les symptômes d'une intoxication plus grave ou d'un empoisonnement aigu après un surdosage comprennent l'hyperventilation, la fièvre, l'agitation, la cétose, l'alcalose respiratoire et l'acidose métabolique. La dépression du SNC peut mener au coma ; le collapsus cardiovasculaire et l'insuffisance respiratoire peuvent également se produire. également se produire.

Symptômes d'une surdose de menthol

On rapporte que l'ingestion de quantités importantes provoque des symptômes : douleurs abdominales sévères, nausées, vomissements, vertiges, ataxie, somnolence et coma ; effondrement instantané chez les nourrissons après l'application locale de menthol sur leurs narines.

Les crises d'épilepsie peuvent être le premier signe clinique d'une toxicité sévère du camphre ; cependant, les crises sont généralement autolimitées. Une toxicité grave du camphre peut entraîner un délire, des hallucinations visuelles, un œdème cérébral et un état épileptique. La toxicité systémique peut inclure l'hypotension, la tachycardie, l'insuffisance respiratoire, et la mort.

Traitement

L'estomac doit être vidé par un lavage gastrique ou par l'administration de charbon actif par voie orale. La gestion des fluides et des électrolytes est le pilier du traitement, l'objectif immédiat étant de corriger l'acidose, l'hyperpyrexie, l'hypokaliémie et la déshydratation, le cas échéant. Toute convulsion doit être contrôlée en premier lieu par des soins de soutien, y compris un traitement anticonvulsivant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique et code ATC :

Diclofénac diéthylamine - Produits topiques pour les douleurs articulaires et musculaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens, code ATC : **M02A A15**.

Mécanisme d'action

Diclofenac

Le mécanisme d'action du diclofénac est similaire à celui des autres AINS. Le diclofénac inhibe l'enzyme COX, un composant précoce de la cascade de l'acide arachidonique, ce qui réduit la formation de prostaglandines, de thromboxanes et de prostacycline. On ne comprend pas complètement comment la réduction de la synthèse de ces composés se traduit par une efficacité thérapeutique. Le diclofénac, le composant actif de HIDOL a des effets anti-inflammatoires, anti-nociception et antipyrétiques.

Huile de lin

L'acide alpha-linolénique est le principal constituant de l'huile de lin. L'acide alpha-linolénique est converti en acide eicosapentaénoïque (EPA). L'EPA est attaqué par l'enzyme cyclo-oxygénase pour produire de la prostaglandine E, qui réduit l'inflammation. La présence d'EPA empêche l'action de la cyclo-oxygénase sur l'acide arachidonique, ce qui réduit sa conversion en PGE, (un agent hautement inflammatoire).

Salicylate de méthyle

Le salicylate de méthyle est un dérivé de l'acide salicylique. Les salicylés inhibent la cyclooxygénase, réduisant ainsi la formation de prostaglandines, et provoquent un dysfonctionnement des plaquettes. Le salicylate de méthyle est utilisé par voie topique comme un contre-irritant. Lors de l'application, il est absorbé par la peau et est appliqué pour le soulagement de la douleur dans les affections rhumatismales et les muscles ou articulations douloureux.

Menthol

Le menthol dilate les vaisseaux sanguins, provoquant une sensation de froid, suivie d'un effet analgésique. Le menthol agit également comme un amplificateur de pénétration, augmentant la pénétration des médicaments lorsqu'il est appliqué sur la peau, pour un début d'action plus rapide.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le diclofénac, le composant actif de HIDOL a des effets anti-inflammatoires, anti-nociception et antipyrétiques. Le menthol dilate les vaisseaux sanguins, provoquant une sensation de froid, suivie d'un effet analgésique. Les salicylés inhibent la cyclo-oxygénase, réduisant ainsi la formation de prostaglandines, et provoquent un dysfonctionnement des plaquettes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Diclofenac Sodium

Les propriétés pharmacocinétiques du gel de diclofénac ont été évaluées chez des volontaires sains après des applications répétées pendant 7 jours de gel de diclofénac sur un genou (4 × 4 g par jour) ou sur deux genoux et deux mains (4 × 12 g par jour) par rapport à la dose orale recommandée de diclofénac sodique pour le traitement de l'arthrose (3 × 50 mg par jour). Un résumé des paramètres pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques et comparaison entre le gel de diclofénac et le diclofénac sodique oral après administration répétée

Traitement	Cmax (ng/mL) Moyenne ± SD % d'Oral (CI)	tmax (hr) Médiane (gamme)	AUC0-24 (ng*h/mL) Moyenne ± SD % d'Oral (CI)
Gel de diclofénac 4 × 4 g par jour (= 160 mg de diclofénac sodique par jour)	15 ± 7.3 0.6%(0.5-0.7)	14 (0-24)	233 ± 128 5.8% (5-6.7)
Gel de diclofénac 4 × 12 g par jour (= 480 mg de diclofénac sodique par jour)	53.8 ± 32 2.2% (1.9-2.6)	10 (0-24)	807 ± 478 19.7% (17-22.8)
Comprimés de diclofénac sodique, par voie orale 3 × 50 mg par jour (= 150 mg)	2270 ± 778 100%	6.5 (1-14)	3,890 ± 1710 100%

diclofénac sodique par jour)			
<i>C_{max}</i> = concentration plasmatique maximale ; <i>t_{max}</i> = temps de <i>C_{max}</i> ; <i>AUC₀₋₂₄</i> = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps ; <i>SD</i> = écart-type ; <i>CI</i> = intervalle de confiance.			

L'exposition systémique (aire sous la courbe concentration-temps) et les concentrations plasmatiques maximales de diclofénac sont significativement plus faibles avec le gel de diclofénac qu'avec un traitement oral comparable de diclofénac sodique.

L'exposition systémique avec l'utilisation recommandée de gel de diclofénac (4 × 4 g par jour appliqué sur un genou) est en moyenne 17 fois plus faible qu'avec un traitement oral. (Base : traitement par gel de diclofénac d'un genou, 4 fois par jour contre 50 mg, 3 fois par jour de comprimés de diclofénac par voie orale). La quantité de diclofénac sodique qui est absorbée par voie systémique à partir du gel de diclofénac représente en moyenne 6 % de l'exposition systémique d'une forme orale de diclofénac sodique.

La concentration plasmatique maximale moyenne avec l'utilisation recommandée du gel de diclofénac (4 × 4 g par jour appliqué sur un genou) est 158 fois inférieure à celle du traitement oral.

La pharmacocinétique du gel innovant de diclofénac a été testée dans des conditions de chaleur modérée (application d'un patch thermique pendant 15 minutes avant l'application du gel) et d'exercice modéré (première application du gel suivie d'un exercice sur tapis roulant de 20 minutes). Aucune différence cliniquement pertinente d'absorption systémique et de tolérance n'a été trouvée entre les applications de gel de diclofénac (4 × 4 g par jour sur un genou) avec et dans les conditions testées. Cependant, la pharmacocinétique du gel de diclofénac n'a pas été testée dans les conditions d'application de la chaleur après l'application du gel. Par conséquent, l'utilisation simultanée de gel de diclofénac et de chaleur n'est pas recommandée.

Menthol

Après absorption, le menthol est excrété dans l'urine et la bile sous forme de glucuronide.

Salicylate de méthyle

Peut être absorbé par la peau intacte. L'absorption des salicylates topiques est proportionnelle à la surface concernée, à la durée de l'exposition, à la concentration et à l'intégrité de la peau. Les caractéristiques d'absorption des salicylates varient en fonction de la dose, de la formulation et de la voie d'administration. L'absorption percutanée est augmentée par l'exercice, la chaleur, l'occlusion ou la perturbation de l'intégrité de la peau ou l'application sur de grandes surfaces. L'intégrité de la peau ou l'application sur de grandes surfaces de la peau.

Le taux et l'étendue de l'absorption augmentent après des applications répétées, ce qui accroît la biodisponibilité. Le salicylate de méthyle est largement métabolisé en acide salicylique dans les tissus dermiques et sous-cutanés après application topique. Aux niveaux thérapeutiques, la demi-vie des salicylates est de 2 à 4 heures. Lorsque le niveau de salicylate augmente dans la gamme toxique, la demi-vie peut être supérieure à 18 heures.

5.3. Données de sécurité précliniques

Toxicologie ou pharmacologie animale

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité.

Carcinogénèse

Des études de cancérogénicité menées chez des souris et des rats auxquels on a administré du diclofénac sodique en tant que composant alimentaire pendant 2 ans à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg/jour (environ 0,5 et 1 fois, respectivement, la dose topique maximale recommandée chez l'homme pour le gel topique de diclofénac sodique, sur la base d'une comparaison de la biodisponibilité et de la surface corporelle (BSA))

n'ont entraîné aucune augmentation significative des tumeurs. Dans une étude de carcinogénicité cutanée menée chez des souris albinos, des applications topiques quotidiennes d'un produit de gel de diclofénac sodique pendant 2 ans à des concentrations allant jusqu'à 0,035 % de diclofénac sodique (une concentration de diclofénac sodique 29 fois inférieure à celle présente dans le gel topique de diclofénac sodique) n'ont pas augmenté l'incidence des néoplasmes. Dans une étude de photocarcinogénicité menée sur des souris glabres, l'application topique d'un gel de diclofénac sodique à des doses allant jusqu'à 0,035 % de diclofénac sodique (concentration de diclofénac sodique 29 fois plus faible que celle présente dans le gel topique de diclofénac sodique) a entraîné une accélération du temps médian d'apparition des tumeurs. d'apparition des tumeurs.

Mutagenèse

Le diclofénac ne s'est pas révélé mutagène ou clastogène dans une batterie de tests de génotoxicité comprenant l'essai de mutation inverse sur bactéries, l'essai de mutation ponctuelle sur lymphome de souris in vitro, les études d'aberration chromosomique sur cellules ovariennes de hamster chinois in vitro et l'essai d'aberration chromosomique sur cellules de moelle osseuse de rat in vivo. sur des cellules de moelle osseuse.

Altération de la fertilité

Le diclofénac n'a pas affecté la fertilité des mâles et des femelles chez les rats à des doses allant jusqu'à 4 mg/kg/jour (environ 2 fois plus que la dose topique maximale de gel topique de diclofénac sodique chez l'humain selon biodisponibilité et la comparaison avec la BSA).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients :

Propylène glycol, Polysorbate-80, Paraffine molle blanche, Alcool céstostéarylique, Cetomacrogol-1000, Acrypol 980, Polyéthylène glycol 4000.

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Liste des substances vénéneuses :

Liste-II

6.4. Durée de conservation

30 mois.

6.5. Précautions particulières pour le stockage

Conserver à une température inférieure à 30°C et dans l'emballage d'origine. Ne pas congeler.

6.6. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Masse épaisse et molle de couleur blanche, emballée dans un tube de 30 g.

6.7. Précautions particulières pour l'élimination et la manipulation

Aucune exigence particulière.

7. NOM DU FABRIQUANT

M/s Rhydburg Pharmaceuticals Ltd
C-2 & 3, Sara Industrial Estate, Village-Rampur
Selaqui, Chakrata Road, Dehradun
Uttarakhand, India

8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**STRIDES PHARMA SCIENCE LIMITED**

Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore.
560076. Inde

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/01/2023

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE LIVRAISON

Sur ordonnance.