ANSM - Mis à jour le : 10/08/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acéclofénac..... 100 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, de 8 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé est indiqué pour soulager la douleur et l'inflammation dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Adultes

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

Enfants

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'utilisation d'ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé chez les enfants ; par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants.

Patients âgés

Les patients âgés, plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, cardiovasculaire ou hépatique et de recevoir des médicaments concomitants, ont un risque accru de développer des conséquences graves des effets indésirables. Si l'administration d'un AINS est considérée indispensable, des précautions doivent être prises pour le traitement des patients âgés et il faut utiliser la plus faible dose efficace pendant la plus courte période possible. Le patient doit être régulièrement contrôlé afin de détecter toute hémorragie gastro-intestinale au cours du traitement par AINS.

Les propriétés pharmacocinétiques d'ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé n'étant pas modifiées chez les patients âgés, aucune modification de dose ou de la fréquence d'administration ne s'impose.

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune donnée n'indique qu'il soit nécessaire de modifier la posologie d'ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ; toutefois, comme avec les autres AINS, il convient de faire preuve de prudence (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Certaines données indiquent que la posologie d'ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; il est suggéré d'utiliser une dose quotidienne initiale de 100 mg.

Mode d'administration

ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé est administré par voie orale et les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide.

Ils seront pris de préférence pendant ou après le repas. Lors de l'administration d'ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé à des volontaires sains à jeun et en postprandial, seule la vitesse de l'absorption de l'acéclofénac a été modifiée, mais pas son ampleur.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'acéclofénac ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou patients pour lesquels la prise d'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens déclenchent des crises d'asthme, des rhinites aiguës ou de l'urticaire, ou patients présentant une hypersensibilité à ces médicaments.

Patients présentant des antécédents d'hémorragies ou de perforations gastro-intestinales liées à des traitements AINS antérieurs, actifs, ou récidives d'hémorragies/ulcères gastroduodénaux (au moins deux épisodes distincts d'hémorragies ou d'ulcérations confirmées).

Patients présentant des hémorragies actives ou des troubles hémorragiques.

Patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.

ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué pendant la grossesse, en particulier durant le dernier trimestre de la grossesse, chez les femmes qui tentent de concevoir et qui allaitent, sauf en cas d'absolue nécessité. La plus faible dose efficace doit être utilisée (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les effets indésirables peuvent être réduits au minimum en utilisant la plus faible dose efficace pendant la plus courte période nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.2 et risques GI et cardiovasculaires ci-dessous).

Il convient d'éviter toute utilisation d'ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé en association avec des AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (voir rubrique 4.5).

Patients âgés :

Les patients âgés présentent plus fréquemment des effets indésirables aux AINS, en particulier des hémorragies et des perforations gastro-intestinales, susceptibles d'avoir une issue fatale (voir rubrique 4.2).

Affections respiratoires :

La prudence s'impose en cas d'administration d'acéclofénac chez des patients souffrant d'asthme bronchique ou ayant des antécédents de cette affection, car les AINS ont été décrits comme déclenchant la survenue d'un bronchospasme chez ces patients.

Insuffisance rénale:

L'administration d'un AINS peut provoquer une réduction dose-dépendante de la formation de prostaglandines et précipiter 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 des troubles de la fonction cardiaque ou rénale, d'une dysfonction hépatique, ainsi que chez les patients traités par diurétiques ou venant de subir une chirurgie majeure, ou souffrant de toute autre cause d'hypovolémie et chez les patients âgés. Les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée doivent être surveillés car l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale.

Il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et de surveiller régulièrement la fonction rénale. Les effets sur la fonction rénale sont généralement réversibles à l'arrêt d'ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé.

Insuffisance hépatique :

Une surveillance médicale étroite doit être mise en place chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée et commençant un traitement à la dose de 100 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2). Si les tests de la fonction hépatique continuent à présenter des résultats anormaux ou indiquent une détérioration, si des signes ou symptômes cliniques évoquant une maladie hépatique se développent ou si d'autres manifestations surviennent (éosinophilie, éruption cutanée), la prise d'ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé doit être arrêtée. Une hépatite peut survenir sans symptômes prodromiques, il est donc recommandé de réaliser des contrôles trimestriels de la fonction hépatique dans les traitements à long terme.

L'utilisation d'ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé chez des patients atteints de porphyrie hépatique peut déclencher une crise.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance et des conseils appropriés doivent être assurés aux patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère (NYHA-I), car des cas de rétention hydrique et d'œdème ont été rapportés lors de traitements par AINS.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (NYHA-I) et les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par l'acéclofenac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs.

Les risques cardiovasculaires associés à la prise d'acéclofenac 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.

L'acéclofénac doit également être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients ayant des antécédents d'hémorragies cérébrovasculaires.

Effets gastro-intestinauxs :

Une surveillance médicale étroite est nécessaire chez les patients présentant les troubles suivants, car ils peuvent être aggravés (voir rubrique 4.8) :

- Symptômes indiquant des troubles gastro-intestinaux affectant le tube digestif supérieur ou inférieur.
- Antécédents suggérant une ulcération, une hémorragie ou une perforation gastro-intestinale.
- Colite ulcéreuse
- Maladie de Crohn
- Anomalies hématologiques

Avec tous les AINS, on a rapporté la survenue d'une hémorragie, d'une ulcération ou d'une perforation gastro-intestinales potentiellement fatales, pouvant survenir à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents d'affections gastro-intestinales graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose d'AINS utilisée chez les patients ayant 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 instauré à la plus faible dose disponible. Un traitement combiné à base d'agents protecteurs (p. ex., misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé chez ces patients, tout comme chez les patients nécessitant un traitement concomitant 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 ayant 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 oraux, 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 GI chez un patient recevant de l'acéclofénac, le traitement doit être arrêté.

Lupus érythémateux disséminé (LED) et connectivite mixte :

Les patients atteints d'un lupus érythémateux disséminé (LED) et de connectivites mixtes peuvent être exposés à un risque accru de méningite aseptique (voir rubrique 4.8).

Réactions cutanées :

Des cas de réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatale, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, ont été rapportés très rarement (moins de 1 cas pour 10 000 patients) en association avec l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8). Le risque que les patients développent ce type de réactions semble le plus élevé en début de traitement : ces effets apparaissent dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Arrêter le traitement par ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Exceptionnellement, une varicelle peut déclencher des complications graves des infections au niveau de la peau et des tissus mous. A ce jour, il est impossible d'exclure toute responsabilité des AINS dans l'aggravation de ces infections. Il est donc conseillé d'éviter l'utilisation d'acéclofénac en cas de varicelle.

Réactions d'hypersensibilité :

Comme avec d'autres AINS, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent également survenir sans exposition préalable au médicament.

Au niveau hématologique :

ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé peut inhiber de manière réversible l'agrégation plaquettaire (voir rubrique 4.5).

L'acéclofénac doit être évité chez les patients ayant développé une anémie, une agranulocytose ou une thrombocytopénie secondaires à la prise d'un AINS ou de métamizole.

Traitement à long terme :

Par mesure de précaution, tous les patients recevant des AINS doivent faire l'objet d'une surveillance, notamment pour détecter une éventuelle insuffisance rénale, une insuffisance hépatique (une élévation des enzymes hépatiques est possible) et pour contrôler la formule sanguine.

Excipients :

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

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

Autres analgésiques, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 :

Eviter l'utilisation concomitante de deux AINS ou plus (dont l'acide acétylsalicylique), car le risque d'effets indésirables pourrait être majoré (voir rubrique 4.4).

Antihypertenseurs :

Diminution de l’effet antihypertenseur. Le risque d’insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (p. ex., patients déshydratés ou patients âgés) lorsque des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II sont utilisés en association avec des AINS. Ce type d’association doit donc être administré avec prudence, surtout chez les patients âgés. Les patients devront être suffisamment hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l’instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique.

Diurétiques :

Des études sur les animaux indiquent la possibilité que l'aceclofénac, comme d'autres AINS, puisse interférer avec l'action natriurétique des diurétiques. Cette propriété peut avoir une signification clinique chez les patients hypertendus ou dont la fonction cardiaque est compromise. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS. Même si aucun effet tensionnel n’a été observé en cas d’administration concomitante avec du bendrofluazide, il est impossible d’exclure toute interaction avec d’autres diurétiques. En cas d’administration concomitante de diurétiques d’épargne potassique, surveiller les taux sériques de potassium.

Lithium et digoxine :

Plusieurs AINS inhibent la clairance rénale du lithium et de la digoxine, augmentant ainsi les concentrations sériques du lithium et de la digoxine. Cette association doit être évitée, sauf lorsqu’une surveillance fréquente du lithium et de la digoxine peut être effectuée.

Méthotrexate :

Garder à l’esprit le risque d’interaction entre les AINS et le méthotrexate, même en cas d’utilisation de faibles doses de méthotrexate, en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. S’il est nécessaire d’utiliser une thérapie combinée, surveiller la fonction rénale. La prudence est de mise lorsque des AINS et du méthotrexate sont administrés à moins de 24 heures d’intervalle, car les AINS peuvent accroître les concentrations plasmatiques du méthotrexate, ce qui induit une toxicité accrue.

Mifépristone :

Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant 8 à 12 jours après l’administration de la mifépristone, car ils peuvent réduire les effets de la mifépristone.

Corticostéroïdes :

Risque accru d’ulcérations ou d’hémorragies gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants :

Les AINS peuvent renforcer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine (voir rubrique 4.4). Surveiller étroitement les patients recevant un traitement combiné par anticoagulant et ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé.

Antibiotiques quinolones :

Les données issues des études animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions en cas d’association avec des antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque accru de convulsions.

Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Augmentation du risque de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine, tacrolimus :

L’association d’un AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus est supposée augmenter 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.

Zidovudine :

Risque accru de toxicité hématologique lorsque des AINS sont administrés en association avec la zidovudine. Des données probantes indiquent l'existence d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH(+) recevant un traitement concomitant à base de zidovudine et d'ibuprofène.

Antidiabétiques :

Des études cliniques ont révélé que l'acéclofenac peut être administré en association avec des antidiabétiques oraux sans influencer leur effet clinique. Cependant, des cas isolés d'effets hypoglycémiants et hyperglycémiants ont été rapportés. Dès lors, en cas d'association avec ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé, envisager un ajustement de la posologie des agents hypoglycémiants.

Autres AINS :

Un traitement concomitant par l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS peut augmenter la fréquence des effets indésirables, notamment le risque d'hémorragie GI (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acéclofénac chez la femme enceinte.

Premier et deuxième trimestres de grossesse :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets délétères sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon/du fœtus. Les données émanant d'études épidémiologiques suggèrent l'existence d'un risque accru de fausse-couche, de malformation cardiaque ou de gastroschisis lorsqu'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines est utilisé en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire passait de moins de 1 % à 1,5 % environ. On pense que ce risque augmente avec la dose et avec la durée du traitement.

Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines s'est avérée accroître les pertes pré- et post-implantatoires ainsi que la mortalité embryonnaire et fœtale. De plus, une élévation de l'incidence de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, a été signalée chez les animaux qui avaient reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse. Durant les 1er et 2^{e} trimestres de la grossesse, l'acéclofénac ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue. Dans le cas où l'acéclofénac est administré chez la femme souhaitant être enceinte ou au cours des 1er et 2^{e} trimestres de grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.

Troisième trimestre de grossesse :

Durant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (par fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- une dysfonction rénale, pouvant évoluer en insuffisance rénale avec oligoamnios.

La mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à :

- un risque d'allongement du temps de saignement, par un effet antiagrégant pouvant se manifester même à très faibles doses ;

- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou un allongement de la durée du travail.

Par conséquent, l'acéclofénac est contre-indiqué pendant le 3e trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant la sécrétion de l'acéclofénac dans le lait maternel ; aucune excrétion significative de l'acéclofénac radiomarqué (14C) dans le lait de rates allaitantes n'a cependant été observée.

L'utilisation d'acéclofénac doit donc être évitée pendant la grossesse et l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Fertilité

L'utilisation de l'acéclofénac, comme tous les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, peut réduire la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les femmes qui envisagent une grossesse. Chez les femmes qui présentent des difficultés à procréer ou qui passent des examens liés à une recherche d'infertilité, un arrêt du traitement par ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé doit être envisagé.

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

Les patients souffrant d'étourdissements (lipothymie, étourdissements légers ou sévères), de vertiges ou d'autres troubles du système nerveux central doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines lorsqu'ils sont traités par acéclofénac. Si un autre anti-inflammatoire non stéroïdien a déjà provoqué des effets identiques, une prudence accrue est nécessaire lors de la première prise d'acéclofénac.

4.8. Effets indésirables

Effets rapportés liés à la classe des AINS :

Gastro-intestinaux :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastroduodénaux, des perforations ou hémorragies GI, parfois d'issue fatale, peuvent survenir, en particulier chez les patients âgés (voir rubrique 4.4). Les effets suivants ont été rapportés après l'administration : nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsie, douleurs abdominales, méléna, hématémèse, stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une colite et maladie de Crohn (voir rubrique 4.4). Moins fréquemment, des cas de gastrite ont été observés. Des cas de pancréatite ont été très rarement rapportés.

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après un traitement par les AINS. Ces réactions peuvent inclure (a) des réactions allergiques non spécifiques et une anaphylaxie, (b) une réaction des voies respiratoires, incluant l'asthme, une aggravation de l'asthme, le bronchospasme ou la dyspnée, ou (c) des troubles cutanés divers, notamment : éruptions cutanées de types divers, prurit, urticaire, purpura, œdème de Quincke et, plus rarement, des dermatoses exfoliatives et bulleuses (notamment syndrome de Lyell et érythème polymorphe).

Au niveau cardiovasculaire et vasculaire cérébral :

Des cas d'œdème, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont été signalés lors de traitements par AINS.

L’acéclofénac est structurellement lié et métabolisé en acéclofenac. 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 l’acéclofenac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d’administration prolongée. (voir rubriques 4.3 et 4.4 pour les contre-indications et les mises en garde spéciales et précautions d’emploi).

Exceptionnellement, la survenue de complications infectieuses graves au niveau de la peau et des tissus mous a été rapportée lors d’une varicelle en cas d’association avec un traitement par AINS.

Autres effets indésirables très rares rapportés avec les AINS (1/10 000) :

Au niveau rénal :

Troubles rénaux et urinaires, néphrite interstitielle.

Au niveau hépatique :

Anomalies de la fonction hépatique, hépatite et ictère.

Au niveau neurologique et de sens particuliers :

Névrite optique, méningite aseptique (en particulier chez les patients souffrant d’affections auto-immunes préexistantes, telles qu’un lupus érythémateux disséminé, une connectivite mixte), s’accompagnant de symptômes tels que raideur du cou, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation (voir rubrique 4.4), confusion, hallucinations et endormissement.

Au niveau hématologique :

Agranulocytose, anémie aplasique.

Au niveau dermatologique :

Réactions bulleuses, incluant un syndrome de Stevens-Johnson et un syndrome de Lyell (très rare). Photosensibilité.

Si des effets indésirables graves surviennent, le traitement par ACECLOFENAC EG LABO 100 mg, comprimé pelliculé doit être interrompu.

Effets rapportés avec acéclofénac :

Au sein de chaque classe de systèmes d’organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d’organes	**Fréquent (? 1/100, 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)**	**Rare (? 1/10 000, 1/1 000)**	**Très rare (1/10 000)**
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Dépression de la moelle osseuse Granulocytopénie Thrombocytopénie Neutropénie Anémie hémolytique

Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactoïde (y compris choc anaphylactique) Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperkaliémie	
Affections psychiatriques			Dépression Rêves anormaux Insomnies
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses		Paresthésies Tremblements Somnolence Céphalées Dysgueusie (goût anormal)
Affections oculaires		Troubles de la vision	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige Acouphènes
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque	Palpitations
Affections vasculaires		Hypertension Aggravation d'une hypertension	Bouffées vasomotrices Bouffées de chaleur Œdème périphérique Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Bronchospasme Stridor

Affections gastro-intestinales	Dyspepsie Douleurs abdominales Nausées Diarrhée	Flatulence Gastrite Constipation Vomissements Ulcération buccale	Méléna Diarrhée hémorragique Hémorragie gastro-intestinale, Ulcération gastro-intestinale	Stomatite Perforation gastro-intestinale Exacerbation d'une maladie de Crohn et d'une colite ulcérative Hématémèse Pancréatite
Affections hépatobiliaires	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques			Atteinte hépatique (y compris hépatite) Ictère Augmentation du taux de phosphatase alcaline
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Éruption cutanée Dermatite Urticaire	Angio-œdème	Purpura Réaction cutanéo-muqueuse sévère (y compris syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				Crampes dans les jambes
Affections du rein et des voies urinaires		Élévation de l'urée sanguine Élévation de la créatinine sanguine		Insuffisance rénale Syndrome néphrotique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Œdème Fatigue
Investigations				Prise de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et

réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

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

La prise en charge d'une intoxication aiguë par l'acéclofénac oral consiste essentiellement en des mesures symptomatiques et de soutien destinées à prévenir les complications telles qu'une hypotension, une insuffisance rénale, des convulsions, une irritation gastro-intestinale et une dépression respiratoire.

Le traitement d'une intoxication aiguë à l'acéclofénac oral consiste à bloquer l'absorption le plus rapidement possible par un lavage gastrique et l'administration de charbon actif.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, Dérivés de l'acide acétique et apparentés, code ATC : M01AB16.

Mécanisme d'action

L'acéclofénac est un agent non stéroïdien qui possède d'importantes propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.

Le mécanisme d'action de l'acéclofénac repose principalement sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, plus précisément sur l'inhibition de la synthèse de la cyclo-oxygénase. La sélectivité de l'inhibition de la cyclo-oxygénase 1 (COX1)/cyclo-oxygénase 2 (COX2) a été examinée et décrite dans plusieurs études depuis 1997, avec des résultats variables selon la méthodologie utilisée.

Dans un milieu acellulaire, il s'agit d'un très faible inhibiteur de la COX1 et de la COX2. En revanche, dans un milieu cellulaire, il est métabolisé en métabolites actifs et entraîne une forte inhibition.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'acéclofénac est rapidement et complètement absorbé sous forme inchangée et sa biodisponibilité atteint presque 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 1,25 à 3,00 heures après ingestion. La prise concomitante de nourriture retarde le T_{max} tandis que l'absorption n'est pas affectée.

Distribution

L'acéclofénac est fortement lié aux protéines (> 99,7 %). L'acéclofénac pénètre dans le liquide synovial, où sa concentration atteint environ 57 % de la concentration plasmatique. Le volume

de distribution est d’environ 25 litres. Il circule principalement sous forme de médicament inchangé.

Biotransformation

Le principal métabolite détecté dans le plasma est le 4’-hydroxyacéclofénac. Les autres métabolites, tels que le diclofénac et le 4'-hydroxydiclofénac qui ont également la capacité d'inhiber la cyclo-oxygénase, ne représentent que 20 % de la dose. La 4'-hydroxylation de l'acéclofénac catalysée par le CYP 2C9 est la principale voie métabolique. La biotransformation de l'acéclofénac en diclofénac est une étape métabolique mineure chez l'homme, qui est catalysée par l'estérase hépatique, mais pas par le CYP 2C9. Elle peut être suivie d'une éventuelle 4'-hydroxylation catalysée par le CYP 2C9. Une potentielle inhibition clinique du CYP 2C9 aura donc un impact limité sur cette étape. Le polymorphisme du CYP 2C9 peut affecter la formation du métabolite 4'-hydroxyacéclofénac qui est de loin le métabolite le plus important dans le plasma. Il est peu probable que le polymorphisme du CYP 2C9 affecte la formation de diclofénac.

Elimination

La demi-vie d’élimination plasmatique est d’environ 4 heures. Environ deux-tiers de la dose administrée sont excrétés par voie urinaire, essentiellement sous forme d’hydroxymétabolites.

Les quantités relatives des différents métabolites dans l'urine (échantillon d'urine de 12 heures) sont les suivantes : acéclofénac (1-6%) ; 4'-hydroxyacéclofénac (74-79%) ; diclofénac (0-1%) et 4'-hydroxydiclofénac (19-22%). Dans le plasma, au T_{max}, les rapports sont les suivants : acéclofénac (58,8-74,1 %) ; 4'-hydroxyacéclofénac (18,4-29,8 %) ; diclofénac (0-6,7 %) et 4'-hydroxydiclofénac (0-9,3 %).

Caractéristiques chez des populations spécifiques

Aucune modification de la pharmacocinétique de l’acéclofénac n’a été mise en évidence chez le sujet âgé.

Un retard d'élimination du produit a été observé en cas de fonction hépatique altérée après une dose unique d'acéclofénac.

Une étude à doses répétées de 100 mg par jour montre qu’il n’y a pas de modifications des paramètres pharmacocinétiques entre les sujets sains et ceux présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

De même, chez les patients présentant 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.

Les résultats des études précliniques menées avec l’acéclofénac concordent avec les résultats escomptés pour les AINS. L’organe cible principal était le tractus gastro-intestinal. Aucune observation inattendue n’a été enregistrée aux doses maximales.

L’acéclofénac n’a été associé à aucune activité mutagène dans les trois études *in vitro* et *in vivo* menées chez la souris. Cependant, chez le lapin, le traitement par acéclofénac (10 mg/kg/jour) a eu pour conséquence une série de changements morphologiques chez quelques fœtus.

Les études de tératogenèse chez le rat ont été négatives et n'ont montré aucune anomalie.
L’acéclofénac ne s’est avéré carcinogène ni chez la souris, ni chez le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline (E460i)
Croscarmellose sodique
Copovidone
Talc (E553b)
Silice colloïdale anhydre
Distéarate de glycérol

Pelliculage Opadry O3A0280002 :

HPMC 2910/Hypromellose
Cellulose microcristalline
Dioxyde de titane (E171)
Stéarate de polyoxyl 40 (macrogol)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 30, 40, 60, 90, 100 ou 180 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS
CENTRAL PARK
9-15 RUE MAURICE MALLET
92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- 34009 300 983 7 0 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 983 8 7 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 983 9 4 : 40 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 984 0 0 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 550 342 6 1 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 550 342 7 8 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 550 342 8 5 : 180 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.