ANSM - Mis à jour le : 25/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diclofénac sodique..... 50,00 mg

Pour un comprimé enrobé gastro-résistant.

Excipients à effet notoire : ricinoléate de macrogolglycérol (0,22 mg par comprimé), lactose monohydraté (25 mg par comprimé), sodium (moins de 1 mmol (23mg) par comprimé).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé gastro-résistant.

Comprimé rond marron-clair, biconvexe à bords biseautés, portant la mention « CG » gravée sur une face et « GT » sur l'autre.

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

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

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

Population cible

Adulte

- Rhumatologie :

  - Traitement des poussées aiguës : 150 mg 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

VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant est contre-indiqué chez les patients insuffisants rénaux sévères (voir rubrique 4.3).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux. Par conséquent, aucune recommandation spécifique en termes d'ajustement posologique ne peut être donnée. La prudence est recommandée lorsque VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant est administré à des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques sévères (voir rubrique 4.3).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques. Par conséquent, aucune recommandation spécifique en termes d'ajustement posologique ne peut être donnée. La prudence est recommandée lorsque VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant est administré à des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler entiers, sans les croquer ni les mâcher, avec un verre d'eau, de préférence avant le 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),
- 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-duodénal 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),
- grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale
VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant expose à un risque de mort fœtale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).
Effets chez l'enfant à naitre
VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. Voir rubrique 4.6).
VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).
En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

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 VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant, 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 VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant 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 VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant, 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 VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant, 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 la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, et l'éruption médicamenteuse bulleuse

fixe généralisée ont été très rarement rapportées lors de traitements par diclofénac (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. VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant 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 hyperkaliémiants (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 VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant 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 VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant, une surveillance régulière de la fonction hépatique est conseillée par mesure de précaution.

Interrompre le traitement par VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant 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 VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant chez des patients souffrant de porphyrie hépatique, car le traitement pourrait déclencher une crise.

Interactions avec les autres AINS

L'utilisation concomitante de VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant avec d'autres AINS administrés par voie systémique y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygenase 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 du ricinoléate de macrogolglycérol et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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 hyperkaliémiants, 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 triméthoprime.

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 hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, 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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant, même ponctuelle, est **contre-indiquée**. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du fœtus et/ou du nouveau-né.
Sauf nécessité absolue, **VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant ne doit pas être prescrit** chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
En cas de prise à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du fœtus pourrait s'avérer nécessaire.
En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant doit être interrompu.

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

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1er trimestre de grossesse est associé à une augmentation du

risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire fœtale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1er trimestre. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-fœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque d'atteinte fonctionnelle rénale :

- *In utero* (mise en route de la diurèse fœtale): un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.

- *A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.*

- A partir de la 20ème semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque de **constriction du canal artériel** (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24ème semaine d'aménorrhée :

Le risque de **toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important 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 et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

- 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.

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

VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de troubles de la vision, de somnolence, de vertiges ou autres troubles du système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

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 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante: très fréquent: ? 1/10; fréquent: ?1/100 et 1/10; peu fréquent: ?1/1 000 et 1/100; rare: ?1/10 000 et 1/1 000; très rare: 1/10 000; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Thrombopénie avec ou sans purpura, leucopénie, anémie (y compris anémie hémolytique et aplasique), agranulocytose, aplasie médullaire
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes notamment chez les sujets présentant une allergie à l'acide acétylsalicylique (y compris hypotension et choc)
	Très rare	Œdème de Quincke (y compris œdème de la face)
	Indéterminée	Purpura allergique

Système Organe Classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	Très rare	Désorientation, dépression, insomnie, cauchemars, irritabilité, trouble psychotique
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, étourdissements
	Rare	Somnolence
	Très rare	Paresthésies, altération de la mémoire, convulsions, anxiété, tremblements, méningite aseptique, dysgueusie, accident vasculaire cérébral
	Indéterminée	Asthénie
Affections oculaires	Très rare	Altération de la vision, vision trouble, diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges
	Très rare	Bourdonnements d'oreilles, altération de l'ouïe
Affections cardiaques	Peu fréquent	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, douleurs thoraciques
	Indéterminée	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension artérielle, vascularite
	Indéterminée	Œdème, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Asthme (y compris dyspnée)
	Très rare	Pneumopathie
	Indéterminée	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulence, anorexie
	Peu fréquent	Crampes abdominales, douleur épigastrique, éructations
	Rare	Gastrite, hémorragie gastro-intestinale, hématémèse, diarrhée hémorragique, melaena, ulcère gastro-intestinal (avec ou sans hémorragie ou perforation), ulcère gastro-duodenal, perforation ou hémorragie digestive[1]

Système Organe Classe	Fréquence	Effets indésirables
Très rare	Affections abdominales basses telles que colite hémorragique, exacerbation de colite ulcéreuse ou d'une maladie de Crohn, pancréatite, constipation, stomatite (y compris stomatite ulcéreuse), glossite, affection œsophagienne, sténose intestinale en diaphragme, pancréatite	
Indéterminée	Colite ischémique	
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation des transaminases
	Rare	Hépatite avec ou sans ictère, altération de la fonction hépatique
	Très rare	Hépatite fulminante, nécrose hépatique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée
	Rare	Urticaire
	Très rare	Dermatite bulleuse, eczéma, érythème, érythème polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite exfoliative, alopécie, réaction de photosensibilisation, purpura, purpura rhumatoïde (ou purpura de Henoch-Schönlein), prurit
	Indéterminée	Erythème pigmenté fixe, éruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée

Système Organe Classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Atteinte rénale aigue (insuffisance rénale aigue (IRA) fonctionnelle) chez des patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4), hématurie, protéinurie, atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés
	Indéterminée	Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)

[1] Les perforations et hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.

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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Symptômes :

Il n'existe pas de tableau clinique caractéristique résultant du surdosage en diclofénac. Le surdosage peut entraîner des symptômes tels que :

- céphalées, acouphènes, étourdissements, agitation motrice, secousses musculaires, irritabilité accrue, ataxie, vertiges ;
- convulsions surtout chez l'enfant en bas âge ;
- douleurs épigastriques, nausées, vomissements, hématémèse, diarrhée, ulcère gastro-duodénal, hémorragie gastro-intestinale ;
- troubles de la fonction hépatique ;
- oligurie.

En cas d'intoxication importante, une insuffisance rénale aiguë et une atteinte hépatique sont possibles.

Conduite à tenir :

- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;
- évacuation rapide du produit ingéré.

La prise en charge de l'intoxication aiguë par des AINS, incluant le diclofénac, repose essentiellement sur des mesures et un traitement symptomatique en cas de complications telles que hypotension artérielle, insuffisance rénale, convulsions, affection gastro-intestinale ou dépression respiratoire.

En cas de convulsions, le diazépam ou le phénobarbital peuvent être utilisés.

Les mesures spéciales telles que la diurèse forcée, la dialyse ou la transfusion de culots globulaires ne sont probablement d'aucune utilité pour éliminer les AINS, incluant le diclofénac, en raison de leur forte liaison aux protéines et de leur important métabolisme.

L'administration de charbon actif peut être envisagée après l'ingestion d'une dose potentiellement toxique et une vidange gastrique (par exemple, vomissements, lavage gastrique) après l'ingestion d'une dose potentiellement mortelle.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant contient du diclofénac sodique, un composé non stéroïdien doté de propriétés antirhumatismales, anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Son mécanisme d'action s'appuie essentiellement sur l'inhibition, expérimentalement prouvée, de la biosynthèse des prostaglandines, substances jouant un rôle majeur dans la genèse de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre.

In vitro, à des concentrations équivalentes à celles atteintes chez l'homme, le diclofénac sodique n'inhibe pas la biosynthèse des protéoglycanes dans le cartilage.

Effets pharmacodynamiques

Dans les maladies rhumatismales, les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques du diclofénac se traduisent sur le plan clinique par un soulagement marqué de signes et symptômes tels que douleurs au repos et à la mobilisation, raideur matinale, gonflement des articulations, ainsi que par une amélioration de la capacité fonctionnelle.

Dans les états inflammatoires post-traumatiques et post-opératoires, VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant soulage rapidement les douleurs spontanées et à la mobilisation et réduit l'œdème d'origine inflammatoire ainsi que l'œdème d'origine traumatique.

L'effet analgésique de VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant a été démontré lors d'essais cliniques sur les douleurs modérées à sévères non rhumatismales.

Des études cliniques ont aussi démontré une action de VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant sur les douleurs et la diminution de l'importance des saignements dans la dysménorrhée primaire.

L'expérience clinique du diclofénac chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile rhumatoïde (AJR) ou arthrite juvénile idiopathique (AJI) est limitée. Un essai clinique d'une durée de 2 semaines mené

en groupes parallèles, en double aveugle et randomisé a été réalisé chez des enfants atteints d'AJR/AJI âgés de 3 à 15 ans. Au cours de cet essai, l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'une dose de diclofénac de 2 à 3 mg/kg de poids corporel ont été comparées à celles de l'acide acétylsalicylique (AAS, dose quotidienne de 50 à 100 mg/kg de poids corporel) et d'un placebo (15 patients/groupe). Globalement, une amélioration a été observée chez 11/15 patients traités par le diclofénac, 6/12 patients traités par l'aspirine et 4/15 patients traités par le placebo, la différence étant statistiquement significative (p0,05). Le nombre de jointures molles a diminué chez les patients traités avec le diclofénac et l'aspirine mais a augmenté chez les patients du groupe placebo. Dans une seconde étude clinique, d'une durée de 6 semaines menée en groupes parallèles, en double aveugle et randomisée, l'efficacité du diclofénac (dose quotidienne de 2 à 3 mg/kg de poids corporel, n=22) était comparable, chez des enfants atteints d'AJR/AJI âgés de 4 à 15 ans, à celle de l'indométhacine (dose quotidienne de 2 à 3 mg/kg de poids corporel, n=23).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le diclofénac sous forme de comprimé gastro-résistant est complètement absorbé après son passage au niveau de l'estomac. Bien que l'absorption soit rapide, le début de celle-ci peut être retardé par l'enveloppe gastro-résistante du comprimé.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'administration et se situent autour de 1,5 microgrammes/mL pour un comprimé à 50 mg. La quantité absorbée est proportionnelle (de manière linéaire) à la dose administrée.

L'absorption d'un comprimé dans l'estomac est plus lente lorsqu'il est administré au cours ou après un repas que lorsqu'il est administré avant un repas. Cependant, la quantité de diclofénac absorbée demeure la même dans ces 2 cas.

Lors du premier passage hépatique (effet de premier passage), 50% de la dose de diclofénac sont métabolisés.

L'aire sous la courbe (AUC) qui suit l'administration par voie orale ou rectale correspond à environ la moitié de celle obtenue après l'administration d'une dose équivalente par voie intraveineuse ou intramusculaire.

L'administration de doses répétées ne modifie pas les données de pharmacocinétique. Aucune accumulation du produit n'est attendue si les délais d'attente entre les différentes prises sont respectés.

Chez les enfants recevant des doses équivalentes (en mg/kg de poids corporel) les concentrations plasmatiques atteintes sont semblables à celles obtenues chez l'adulte.

Distribution

Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %), majoritairement à l'albumine (99,4%). Le calcul du volume de distribution apparent donne des valeurs se situant entre 0,12 et 0,17 L/kg.

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

Une faible concentration de diclofénac (100 ng/mL) a été détectée une fois dans le lait maternel d'une femme en période d'allaitement. La dose ingérée par l'enfant nourri avec ce lait maternel a

été estimée à une dose équivalente à 0,03 mg/kg/jour.

Biotransformation

Le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie.

La biotransformation du diclofénac s'effectue en partie par glucuroconjugaison de la molécule inchangée mais surtout par hydroxylation et par méthoxylation simples et multiples entraînant la formation de différents métabolites phénoliques (3'-hydroxy, 4'-hydroxy, 5-hydroxy, 4',5-dihydroxy et 3'-hydroxy-4'-méthoxy diclofénac) qui sont éliminés pour la plupart sous forme glycuroconjuguée. Deux de ces métabolites phénoliques sont pharmacologiquement actifs mais à un degré nettement moindre que le diclofénac.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé est d'environ 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ± 56 mL/minute (valeur moyenne ± écart-type). Quatre des métabolites, dont les deux biologiquement actifs, ont également une demi-vie plasmatique brève de 1 à 3 heures. Un autre métabolite, le 3'-hydroxy-4'-méthoxy diclofénac, a en revanche une demi-vie nettement plus longue mais il est pratiquement inactif.

L'excrétion est à la fois urinaire et fécale.

Environ 60 % de la quantité administrée est éliminée dans les urines sous forme de conjugué glucuronide de la molécule native et de métabolites, dont la plupart sont convertis en conjugués glucuronides.

Moins de 1 % du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Le reste est éliminé sous forme de métabolites, par voie biliaire dans les fèces.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La cinétique du diclofénac est linéaire dans l'intervalle de doses 25 à 150 mg.

Populations spécifiques

Population gériatrique

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

Insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux, la cinétique de dose unique ne permet pas de conclure à une accumulation de la substance active inchangée quand on applique le schéma posologique habituel. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, la concentration plasmatique théorique des métabolites à l'état stationnaire est approximativement 4 fois supérieure à celle qu'on enregistre chez les sujets sains. Cependant, les métabolites sont finalement éliminés par voie biliaire.

Insuffisance hépatique

En présence d'une altération de la fonction hépatique (hépatite chronique, cirrhose non décompensée), la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont les mêmes que chez les

patients dont le foie est intact.

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.

L'administration d'AINS (dont le diclofénac) a inhibé l'ovulation chez le Lapin, la nidation et le développement du placenta chez le Rat, et a conduit à la fermeture prématurée du canal artériel chez la Rate gestante. A des doses toxiques de diclofénac pour la mère, il a été observé des dystocies, des gestations prolongées, des diminutions de la survie fœtale et des retards de développement intra-utérin chez le Rat. Les faibles effets du diclofénac sur les paramètres de la reproduction, sur la naissance ainsi que sur la constriction du canal artériel *in utero* sont des conséquences pharmacologiques de cette classe d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (voir rubriques 4.3 et 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone K30, carboxyméthylamidon sodique (type A).

Enrobage : hypromellose, talc, ricinoléate de macrogolglycérol, oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171), copolymère de l'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, macrogol 8000, siméticone, acide sorbique, éther stéarylique de macrogol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Novartis Pharma S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE

92500 RUEIL MALMAISON

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

- CIP 34009 323 511 7 6: 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/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