Biofenac

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Biofenac 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de Biofenac contient 100 mg d'acéclofénac.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.
(Comprimés pelliculés ronds, de couleur blanche, de 8 mm de diamètre)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Biofenac 100 mg comprimés pelliculés est indiqué pour le traitement symptomatique de la douleur et des symptômes inflammatoires lors de polyarthrite rhumatoïde (polyarthrite chronique évolutive), de spondylite ankylosante (maladie de Bechterew et autres dénominations) et d'arthrose. Dans l'arthrose, la durée du traitement sera la plus courte possible et restera limitée à la prise en charge des poussées inflammatoires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Remarques préliminaires :
Biofenac existe sous forme de comprimés pris par voie orale. Ces comprimés doivent être avalés sans les mâcher, avec une quantité suffisante de liquide. Chez les adultes en bonne santé, le jeûne et la consommation d'aliments influencent la vitesse de résorption, mais celle-ci est dépourvue d'effet sur la quantité totale d'acéclofénac résorbée. Suite à cela, il a été décidé que Biofenac pouvait être pris pendant un repas.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Posologie
Adultes :
La dose recommandée est de 200 mg par jour en 2 prises, 100 mg le matin et 100 mg le soir.

Population pédiatrique :
Il n'existe jusqu'à présent pas de données cliniques concernant l'utilisation de Biofenac chez l'enfant.

Personnes âgées :
La pharmacocinétique de l'acéclofénac n'est pas influencée par l'âge. De ce point de vue, on peut donc conclure qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie ou le nombre de prises du produit. Néanmoins, comme pour les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, la prudence est de rigueur lors d'administration d'acéclofénac à des personnes âgées. En effet, celles-ci sont beaucoup plus sensibles à leurs effets indésirables et sont également plus sujettes à des altérations des fonctions cardio-vasculaire, rénale ou hépatique. Par ailleurs, elles reçoivent très souvent déjà d'autres traitements médicamenteux.
La dose de 100 mg par jour ne sera pas dépassée lors du traitement de personnes âgées affaiblies ou de personnes âgées avec un faible poids corporel (voir aussi 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :
Il n'existe aucun élément probant justifiant une adaptation de la posologie de Biofenac chez les patients présentant une légère insuffisance rénale. Néanmoins, comme pour tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la prudence est de rigueur.
L'acéclofénac est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <15 ml/min/1,73 m^2) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique :
On dénombre quelques raisons fondées de réduire la posologie de Biofenac chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique. Il est recommandé en pareil cas de limiter la dose initiale à 100 mg par jour.

Mode d'administration :
Voie orale

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant des antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinales liées à un traitement antérieur par AINS. Présence ou antécédent d'un ulcère / d'une hémorragie gastro-duodénal(e) récidivant(e) (deux ou plusieurs épisodes avérés distincts d'ulcère ou d'hémorragie)
- Patients souffrant d'hémorragies actives ou de troubles hémorragiques
- Grossesse, en particulier pendant les trois derniers mois, sauf si le traitement est impératif. Dans ce cas, il faut utiliser la dose efficace la plus faible (voir rubrique 4.6)
- Patients dont la fonction hépatique ou rénale est sévèrement altérée
- Patients présentant une insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA classe II-IV), une cardiopathie ischémique, une artériopathie périphérique et/ou une affection cérébrovasculaire.
- Patients précédemment sensibles à l'acéclofenac ou à l'un des excipients de Biofenac ou chez lesquels l'acide acétylsalicylique ou les AINS provoquent des crises d'asthme, une rhinite aiguë ou une urticaire ou les personnes qui sont hypersensibles à ces médicaments.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (cf. rubrque 4.2. et risques gastro-intestinal et cardiovasculaire ci-dessous).

L'utilisation conjointe d'acéclofénac et d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2, doit être évitée.

L'utilisation chronique n'est pas indiquée en cas d'arthrose. La durée du traitement sera la plus courte possible et restera limitée à la prise en charge des poussées inflammatoires.

Tractus gastro-intestinal : Une surveillance médicale étroite est nécessaire chez les patients présentant l'une des affections suivantes, car celles-ci peuvent être exacerbées (voir rubrique 4.8):

- des symptômes suggérant des troubles gastro-intestinaux, impliquant le tractus gastro-intestinal haut ou bas
- des antécédents suggérant une ulcération gastro-intestinale, une hémorragie ou une perforation
- une colite ulcéreuse
- une maladie de Crohn
- des anomalies hématologiques

Une hémorragie, une ulcération ou une perforation GI, pouvant être fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à tout moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes d'alarme ou antécédents d'événements GI graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation GI est plus important avec des doses croissantes d'AINS, chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier s'il s'est compliqué d'une hémorragie ou d'une perforation (voir rubrique 4.3) et chez les sujets âgés. Ces patients doivent commencer le traitement à la plus faible dose disponible. Un traitement combiné avec des agents protecteurs (par ex. le misoprostol ou des inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, ainsi que pour les patients nécessitant une faible dose d'aspirine concomitante ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité GI, en particulier lorsqu'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (spécialement les hémorragies GI), en particulier dans les premières phases du traitement. La prudence est recommandée chez les patients recevant des médicaments concomitants pouvant augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, tels que les corticostéroïdes systémiques, les anticoagulants comme la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) ou les agents antiplaquettaires tels que l'aspirine (voir rubrique 4.5).

Lorsqu'il se produit une hémorragie ou une ulcération GI chez des patients recevant de l'acéclofénac, le traitement doit être arrêté.

Hypersensibilité et réactions cutanées : Comme pour tout autre AINS, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent aussi se produire sans exposition préalable au médicament. Des réactions cutanées graves, dont certaines fatales, notamment une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson et une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8). Les patients semblent être davantage exposés au risque de développer ces réactions en début de traitement, les réactions apparaissant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. L'acéclofénac doit être arrêté aux premiers signes d'éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Dans des cas exceptionnels, une varicelle peut déclencher de graves complications infectieuses de la peau et des tissus mous. À ce jour, il est impossible d'exclure que les AINS jouent un rôle dans l'aggravation de ces infections. Il est donc conseillé d'éviter d'utiliser l'acéclofénac en cas de varicelle.

Reins : L'administration d'un AINS peut induire une réduction dose-dépendante de la formation des prostaglandines et précipiter une insuffisance rénale. L'importance des prostaglandines dans le maintien du débit sanguin rénal doit être prise en compte chez les patients présentant une altération de la fonction cardiaque, une altération de la fonction rénale ou une dysfonction hépatique, chez les patients traités par des diurétiques, chez les patients qui se rétablissent d'une chirurgie majeure et chez les patients âgés.
Les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée doivent être tenus sous surveillance, étant donné que 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 habituellement réversibles à l'arrêt de l'acéclofénac.

Foie : Une surveillance médicale étroite est nécessaire chez les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction hépatique. Il y a lieu de contrôler les enzymes hépatiques lorsque l'acéclofénac doit être administré plus de deux semaines d'affilée.

L'acéclofénac doit être arrêté si des tests fonctionnels hépatiques anormaux persistent ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques compatibles avec une maladie hépatique se développent ou s'il se produit d'autres manifestations (éosinophilie, éruption cutanée). Une hépatite peut se produire sans symptômes prodromiques.

L'utilisation d'AINS chez des patients atteints de porphyrie hépatique peut déclencher une crise.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, au vu des cas de rétention hydrosodée et d'œdème rapportés en association avec un traitement par AINS.
Les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (NYHA classe I et les patients ayant des facteurs de risque significatifs pour des événements cardiovasculaires (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par acéclofenac qu'après une évaluation minutieuse.
Les risques cardiovasculaires de l'acéclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la plus faible dose quotidienne efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité d'instaurer un traitement symptomatique chez le patient ainsi que sa réponse au traitement devront être évaluées périodiquement.

L'acéclofénac doit également être administré avec précaution et sous surveillance médicale étroite aux patients ayant des antécédents d'hémorragie cérébrovasculaire.

Étant donné le rôle important des prostaglandines dans le maintien de la perfusion rénale, la prudence est de mise lorsque l'on administre de l'acéclofénac à des patients, surtout âgés, traités par diurétiques ou présentant une déplétion volumique extracellulaire (par exemple lors des phases péri- et postopératoire de grosses interventions chirurgicales).

Hématologie : L'acéclofénac peut inhiber l'agrégation plaquettaire de manière réversible (voir rubrique 4.5, anticoagulants dans la rubrique 4.5. "Interactions").

Troubles respiratoires :
La prudence est de mise lors de l'administration à des patients souffrant ou ayant des antécédents d'asthme bronchique compte tenu des rapports signalant que les AINS précipitent les bronchospasmes chez ces patients.

Sujets âgés : Les sujets âgés présentent plus fréquemment des réactions indésirables aux AINS, en particulier une hémorragie et une perforation gastro-intestinales pouvant être fatales (voir rubrique 4.2).

Traitement prolongé : À titre de précaution, tous les patients qui reçoivent un traitement prolongé par AINS doivent être surveillés (par ex., fonction rénale et hépatique, et numérations sanguines).

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

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

Lithium et digoxine : Plusieurs AINS inhibent la clairance rénale du lithium, et de la digoxine, ce qui résulte en une augmentation des concentrations sériques des deux substances. L'association doit être évitée, sauf si un monitoring fréquent des taux de lithium et de digoxine est mis en place.

Diurétiques : Comme les autres AINS, l'acéclofénac peut inhiber l'activité des diurétiques. Bien qu'on n'ait pas montré qu'il affectait le contrôle de la tension artérielle lorsqu'il est administré conjointement à du bendrofluazide, des interactions avec d'autres diurétiques ne peuvent être exclues. En cas d'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique, il faut surveiller le potassium sérique.

Antihypertenseurs : Les AINS peuvent réduire l'effet des antihypertenseurs. Le risque d'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible, risque d'augmenter chez certains patients dont la fonction rénale est compromise (p.ex. patients déshydratés ou âgés) lorsque des IECA ou des antagonistes de l'angiotensine II sont associés aux AINS. Dès lors, l'association doit s'administrer avec prudence, en particulier chez les sujets âgés. Il convient d'hydrater correctement les patients et de surveiller leur fonction rénale après l'instauration du traitement concomitant, puis régulièrement par la suite.

Anticoagulants : Comme les autres AINS, l'acéclofénac peut augmenter l'activité des anticoagulants. Il faut surveiller de près les patients recevant un traitement combiné par anticoagulant et acéclofénac.

Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) : Combinés aux AINS, ils peuvent augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Antidiabétiques : Des études cliniques ont montré que le diclofénac peut être administré avec des antidiabétiques oraux sans influencer leur effet clinique. Cependant, quelques rapports isolés font état d'effets hypoglycémiants et hyperglycémiants. Dès lors, avec l'acéclofénac, il faut envisager d'ajuster la dose des agents hypoglycémiants.

Méthotrexate : Il faut tenir compte de l'interaction possible entre les AINS et le méthotrexate, y compris lors de l'utilisation de faibles doses de méthotrexate, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Lorsque l'association est nécessaire, il convient de surveiller la fonction rénale. La prudence est de rigueur si des AINS et du méthotrexate sont administrés à un intervalle de 24 heures, car les taux de méthotrexate peuvent augmenter et entraîner une augmentation de la toxicité.

Autres AINS : Un traitement concomitant par acide acétylsalicylique et d'autres AINS peut augmenter la fréquence des effets indésirables.

Corticostéroïdes : Risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

Quinolones : Des convulsions peuvent survenir suite à une interaction entre quinolones et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ce phénomène peut se manifester chez des patients avec ou sans antécédents de convulsions ou d'épilepsie.

Ciclosporine, tacrolimus : On pense que l'administration simultanée d'AINS et de ciclosporine ou de tacrolimus augmente le risque de néphrotoxicité en raison de la diminution de la synthèse rénale de prostacycline. Pendant un traitement combiné, il est donc important de surveiller attentivement la fonction rénale.

Zidovudine : Il existe un risque accru de toxicité hématologique lorsque des AINS sont administrés en même temps que de la zidovudine. Des éléments indiquent un risque accru d'hémarthrose et d'hématomes chez les patients hémophiles VIH(+) traités simultanément par zidovudine et ibuprofène.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse : Il n'y a pas d'information concernant l'utilisation de l'acéclofénac pendant la grossesse. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet néfaste sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Les données issues des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche, de malformations cardiaques ou de gastroschisis après l'utilisation d'inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire augmentait de moins de 1 % jusqu'à un maximum d'environ 1,5 %. On pense que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la létalité embryo-fœtale. En outre, on a signalé une augmentation des incidences de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, chez des animaux recevant un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse. À partir de la 20e semaine de grossesse, l'utilisation de l'acéclofénac peut provoquer un oligoamnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Cela peut se produire peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. En outre, il y a eu des rapports de constriction du canal artériel après un traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Par conséquent, l'acéclofénac ne doit pas être administré pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, sauf nécessité absolue. En cas d'utilisation d'acéclofénac chez une femme qui essaie de concevoir un enfant ou qui se trouve dans le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée de traitement, la plus courte possible. À partir de la 20e semaine de gestation, une surveillance prénatale en vue d'une détection d'un oligoamnios ou d'une constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'acéclofénac pendant plusieurs jours. L'acéclofénac doit être arrêté si un oligoamnios ou une constriction du canal artériel est détecté.

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

- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus);

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

- un possible allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant qui peut même survenir à des doses très faibles.
- une inhibition des contractions utérines, induisant un retard ou un allongement du travail.

Par conséquent, l'acéclofénac est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Lactation: Il n'y a pas d'information concernant la sécrétion de l'acéclofénac dans le lait maternel; il n'y a d'ailleurs pas eu de transfert notable d'acéclofénac radiomarqué (^{14}C) dans le lait de rates qui allaitaient.

Il faut dès lors éviter l'utilisation d'acéclofénac pendant la grossesse et l'allaitement, à moins que les bénéfices potentiels pour la mère ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Fertilité: Les AINS peuvent diminuer la fertilité et ne sont pas conseillés chez les femmes qui essaient de concevoir un enfant. L'arrêt temporaire de l'acéclofénac doit être envisagé chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir un enfant ou qui subissent des examens de l'infertilité.

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

Les patients qui souffrent d'étourdissements (lipothymie, « étourdissements légers ou sévères »), de sensations vertigineuses vraies ou d'autres troubles nerveux doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines dangereuses s'ils sont traités à l'acéclofénac. Si un anti-inflammatoire non stéroïdien a déjà provoqué les mêmes effets, une prudence toute particulière est de rigueur lors de la première prise d'acéclofénac.

4.8 Effets indésirables

On a rapporté des cas exceptionnels de graves complications infectieuses de la peau et des tissus mous durant une varicelle en association avec un traitement par AINS.

Gastro-intestinales: Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastro-duodénaux, une perforation gastro-duodénale ou une hémorragie GI, entraînant parfois le décès du patient, en particulier chez les sujets âgés, peuvent se produire avec les AINS (voir rubrique 4.4). Nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, méléna, hématémèse, stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une colite et de maladie de Crohn (voir rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ont été rapportés après l'administration d'AINS. Moins fréquemment, on a observé une gastrite.

Dermatologiques : réactions bulleuses, notamment syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (très rare).

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

L’acéclofénac exerce son effet via son principal métabolite, le diclofénac, pour lequel on dispose de davantage de données cliniques et épidémiologiques ; ces données mettent toutes en évidence un risque accru d’événements thrombotiques artériels généraux (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, en particulier à doses élevées et dans le traitement à long terme). Des données épidémiologiques ont également mis en évidence un risque accru de syndrome coronarien aigu et d’infarctus du myocarde lors de l’utilisation de l’acéclofénac (voir rubriques 4.3 et 4.4 Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d’emploi).

Ci-dessous est repris un tableau des réactions indésirables rapportées lors des essais cliniques et lors de l'utilisation de l'acéclofénac après son autorisation de mise sur le marché. Ces réactions indésirables sont regroupées par classes de systèmes/organes et par fréquences estimées. 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).

Classes de systèmes d'organes MedDRa	**Fréquent (≥1/100 à <1/10)**	**Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)**	**Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)**	**Très rare (<1/10 000)**
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Dépression de la moelle osseuse Granulocytopénie Thrombocytopénie Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique (y compris choc) Hypersensibilité	
Affections psychiatriques				Dépression Rêves anormaux Insomnie
Affections du système nerveux	Etourdissements			Paresthésies Somnolence Maux de tête Dysgueusie (goût anormal)
Affections oculaires			Troubles visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertige Acouphènes
Affections cardiaques			Insuffisance cardiaque	Palpitations
Affections vasculaires			Hypertension	Rougeur du visage Bouffées de chaleur Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie Douleur abdominale Nausées Diarrhée	Flatulence Gastrite Constipation Vomissements Ulcération buccale	Méléna Hémorragie gastro-intestinale Ulcération gastro-intestinale	Stomatite Perforation intestinale Exacerbation de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse Pancréatite Hématémèse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Eruption cutanée Dermatite Urticaire	Œdème angioneurotique	Purpura Réaction cutanée et mucocutanée sévère (y compris syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell)
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation de l'urée sanguine Augmentation de la créatinine sanguine		Syndrome néphrotique Défaillance rénale
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques			Lésion hépatique (y compris hépatite) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Œdème Fatigue
Investigations				Augmentation du poids

Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour les Mises en garde, Précautions et Interactions.

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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

On dispose de données insuffisantes en ce qui concerne les conséquences d'un surdosage d'acéclofénac dans l'espèce humaine.

Le traitement d'une intoxication aiguë aux anti-inflammatoires non stéroïdiens consiste essentiellement en un traitement de soutien des fonctions vitales et symptomatique de complications telles qu'hypotension, défaillance rénale, convulsions, irritation gastro-intestinale et détresse respiratoire.

La prise en charge d'une intoxication aiguë à l'acéclofénac oral consiste en empêcher le plus rapidement possible la résorption après ingestion par des lavages gastriques et l'administration de charbon actif.

Des traitements plus ciblés tels que diurèse forcée, dialyse et hémoperfusion sont vraisemblablement dépourvus d'effet sur l'élimination des anti-inflammatoires non stéroïdiens en raison de leur important degré de liaison aux protéines et de leur métabolisation intensive.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires non stéroïdiens - dérivés de l'acide arylacétique Code ATC : M01 AB16

L'acéclofénac est un médicament non stéroïdien doté de propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Son mécanisme d'action consiste en une inhibition de la synthèse des prostaglandines et plus particulièrement une inhibition de la cyclo-oxygénase. La sélectivité de l'inhibition de la cyclo-oxygénase 1 (COX1) et de la cyclo-oxygénase 2 (COX2) a été évaluée depuis 1997 dans plusieurs études et on a rapporté des résultats relativement divergents, en fonction des méthodologies utilisées.
Dans un milieu acellulaire, c'est un inhibiteur très faible aussi bien de la COX1 que de la COX2. En milieu cellulaire, par contre, où il est métabolisé en ses métabolites actifs, il s'avère induire une très forte inhibition.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La résorption de l'acéclofénac après administration orale est rapide et complète et se fait sous forme non modifiée. La concentration plasmatique maximale est atteinte après 1¼ à 3 heures. L'acéclofénac pénètre dans le liquide synovial, où sa concentration équivaut à environ 57 % de celle observée dans le plasma. Son volume de distribution est de l'ordre de 25 litres.

Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. L'acéclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques, à plus de 99 %. L'acéclofénac circule dans l'organisme principalement sous forme non modifiée. Son principal métabolite dans le plasma est le 4-hydroxy-acéclofénac. Les 2/3 de la dose administrée d'acéclofénac sont éliminés par voie urinaire, principalement sous forme de métabolites hydroxylés.
La 4'-hydroxylation de l'acéclofénac catalysée par la CYP2C9 est la principale voie métabolique. Chez l'homme, la biotransformation de l'acéclofénac en diclofénac est une étape métabolique moins importante, qui est principalement catalysée par une estérase hépatique mais pas par la CYP2C9. Elle peut, il est vrai, être suivie d'une éventuelle 4'-hydroxylation catalysée par la CYP2C9.
Une inhibition clinique éventuelle de la CYP2C9 n'aura donc qu'une influence limitée sur cette étape.
Un polymorphisme de la CYP2C9 peut avoir une influence sur la formation du métabolite 4'-hydroxyacéclofénac qui est de loin le principal métabolite dans le plasma. Il est peu vraisemblable qu'un polymorphisme de la CYP2C9 ait une influence sur la formation de diclofénac.
Les quantités relatives des différents métabolites dans les urines (échantillon d'urine sur 12 heures) se répartissent comme suit : acéclofénac (1-6 %); 4'-hydroxy-acéclofénac (74 – 79 %), diclofénac (0 – 1 %) et 4'-hydroxy-diclofénac (19-22 %). Le dosage dans le plasma au moment T_{max} fournit les proportions suivantes : acéclofénac (58,8 - 74,1 %); 4'-hydroxy-acéclofénac (18,4 - 29,8 %), diclofénac (0-6,7%) et 4'-hydroxy-diclofénac (0 - 9,3 %).

Lorsque l'acéclofénac est administré à la dose thérapeutique de 100 mg 2x/jour, son principal métabolite est le 4'-hydroxy-acéclofénac. Les autres métabolites, comme le diclofénac et le 4'-hydroxy-diclofénac, qui possèdent également la propriété d'inhiber la cyclo-oxygénase, représentent seulement 20 % de la dose.

La pharmacocinétique n'est pas influencée par l'âge.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les résultats des études précliniques conduites avec l'acéclofénac sont en accord avec ceux escomptés avec les AINS. Le principal organe cible était le tractus gastro-intestinal. On n'a pas enregistré d'observations inattendues.
On n'a pas considéré que l'acéclofénac avait une quelconque activité mutagène dans 3 études in vitro et une étude in vivo conduite chez la souris.
L'acéclofénac ne s'est pas avéré cancérigène, ni chez la souris, ni chez le rat.
Les études réalisées chez l'animal ne révèlent aucune preuve de tératogenèse chez le rat, malgré une exposition systémique faible. Et chez le lapin, le traitement par acéclofénac (10 mg/kg/jour) a entraîné une série de changements morphologiques chez certains fœtus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé: cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, palmitostéarate de glycérol, polyvidone.
Pelliculage: hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, stéarate de polyéthylène 40, Dioxyde de titane.

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

Boîtes de 20 et 60 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

Date de première autorisation : 23 août 1996
Date de dernier renouvellement : 20 février 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de l’approbation : 08/2024