

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diclofénac épolamine..... 65,00 mg
Quantité correspondant à diclofénac sodique..... 50,00
mg

Pour un sachet dose

Excipients à effet notoire : sorbitol, aspartam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour solution buvable.

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.

Elles sont limitées chez l'adulte (plus de 15 ans) au traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :

- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
- arthrites microcristallines,
- arthroses,
- lombalgies,
- radiculalgies.

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).

150 mg de diclofénac sodique pendant 7 jours maximum, soit 1 sachet à 50 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours.

En cas de crise aiguë, il est conseillé de prendre les sachets avant les repas.

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

Mode d'administration

Voie orale.

Les sachets sont à dissoudre dans un verre d'eau, de préférence pendant le repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de diclofénac ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique,
- 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),
- insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.
- en cas de phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam),
- enfant de moins de 15 ans.
- 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

FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose 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 naître

FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose 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).

FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose 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), FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

Mises en garde

L'utilisation concomitante de FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

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 4.2 et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Comme c'est le cas avec d'autres AINS, des réactions allergiques, notamment des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent également survenir dans de rares cas avec le diclofénac sans exposition antérieure au médicament.

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.

Sujets asthmatiques

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

Les sujets âgés 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 et ci-dessous).

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.

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. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. 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 faible dose 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 orale, 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 FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose, 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 du 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 (150mg/jour) et lors d'administration prolongée (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Effets cutanés

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (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. FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle

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.

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

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydro-sodée

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie

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

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

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

Effet hépatique

Comme avec la plupart des AINS, on peut observer une augmentation du taux d'une ou plusieurs enzymes hépatiques. Interrompre le traitement lors d'anomalies persistantes ou d'aggravation de la fonction hépatique, lors de signes cliniques d'hépatopathie ou d'autres manifestations (éosinophilie, éruption cutanée...).

Ce médicament contient 1703 mg de sorbitol par sachet. L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

Ce médicament contient 50 mg d'aspartam par sachet. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU).

Précautions particulières d'emploi

Le diclofénac, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

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

Le diclofénac existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

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 hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et 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 mis en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés 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 du diclofénac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées

+ Autres AINS

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 AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite;

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

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 de 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'AINS.

+ Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine) :

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Pemetrexed (chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml / min et 80 ml / min)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Ciclosporine, tacrolimus

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+ 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 et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

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.

+ Pemetrexed (chez les patients ayant une fonction rénale normale)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

+ Anti-agrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

+ Héparines non fractionnées (à doses préventives)

Augmentation du risque hémorragique.

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Déférasirox

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

A partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose, 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, FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose 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 20^{ème} 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 FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose 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 1^{er} trimestre

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1^{er} 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 1^{er} 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 embryofœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

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

- A partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée

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

- o 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.

- o 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 20^{ème} 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 24^{ème} 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

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée. Toutefois, 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

Liés au diclofénac

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 ulcéreuse, douleur abdominale, melaena, hématomatose, 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 : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$ 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	Leucopénie, agranulocytose, thrombopénie avec ou sans purpura, aplasie médullaire, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (notamment chez les sujets présentant une allergie à l'acide acétylsalicylique)
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme, pneumopathie d'hypersensibilité, vascularite y compris purpura allergique, hypotension
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Insomnie, irritabilité
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, étourdissements, vertiges
	Rare	Somnolence
	Très rare	Accident vasculaire cérébral, paresthésies, convulsions, tremblements, méningite aseptique, bourdonnements d'oreilles, asthénie
Affections oculaires	Très rares	Vision trouble, diplopie
	Peu fréquent	Infarctus du myocarde ¹ , insuffisance cardiaque, oedèmes
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypertension artérielle
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, anorexie
	Peu fréquent	Crampes abdominales, douleur épigastrique, éructations

Rare	Ulcère gastro-duodéal, perforation ou hémorragie digestive ²	
Très rare	Affections abdominales basses telles que colite hémorragique, exacerbation de colite ulcéreuse ou d'une maladie de Crohn, pancréatite, constipation	
Fréquence indéterminée	Colite ischémique	
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation des transaminases
	Rare	Hépatite avec ou sans ictère
	Très rare	Hépatite fulminante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée
	Rare	Urticaire
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse, eczéma, alopecie, réaction de photosensibilisation
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)
		Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez des patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
		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.

1 Cette fréquence a été déterminée sur la base des données obtenues dans le cadre de traitement prolongé à une dose élevée (150 mg/jour).

2 Les perforations et hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée

Liés au sorbitol :

- Possibilité de troubles digestifs et de diarrhées.

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 :

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

Conduite à tenir :

- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ;
- traitement symptomatique : accélération d'élimination, dialyse en cas d'intoxication grave s'accompagnant d'insuffisance rénale, diazépam ou phénobarbital en cas de convulsions.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIEN (Muscle et Squelette)

Le diclofénac épolamine est un nouveau sel de diclofénac.

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides aryl carboxyliques. Il possède les propriétés suivantes :

- activité antalgique,
- activité anti-pyrétique,
- activité anti-inflammatoire,
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. Dans une étude, l'effet clinique de FLECTOR débute dès la 15ème minute après la prise.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administré sous forme d'épolamine, le diclofénac est rapidement et totalement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales du diclofénac sont atteintes environ 40 minutes après l'administration et se situent autour de 2,3 mg/l pour un sachet à 50 mg.

Les doses répétées ne conduisent à aucune accumulation de diclofénac, ni d'épolamine dans le plasma.

Distribution

Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %) et l'épolamine faiblement (< 6%).

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

Dans le lait maternel, le diclofénac passe en faible quantité mais il n'existe pas de données concernant l'épolamine.

Métabolisme

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

Les principales voies de métabolisation sont l'hydroxylation et la glycuconjugaison. Les métabolites obtenus sont dénués d'activité pharmacologique.

L'épolamine est fortement métabolisée en N-oxyde épolamine.

Élimination

L'excrétion du diclofénac est à la fois urinaire et fécale. Moins de 1% du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Environ 60% de la quantité administrée est éliminée sous forme de métabolites dans les urines, le reste est éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé se situe autour de 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ml/min.

L'épolamine est éliminée essentiellement sous forme de métabolites (93% de la dose) dans les urines.

La demi-vie d'élimination du N-oxyde épolamine est de 6 à 8 h.

Variations physio-pathologiques

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sorbitol, silice colloïdale anhydre, aspartam, acésulfame potassique, povidone, arôme pêche (furanéol, hexyl alcool, beta caryophyllène, gamma décalactone, acide hexanoïque, hexyl hexanoate, cis-3-hexenol, citral, delta decalactone, linalol, acide acétique, nérol, méthyl cyclopentenolone, huile essentielle d'orange (propylèneglycol, gomme arabique, maltodextrine), arôme menthe (huile essentielle de menthe poivrée, menthol, butylhydroxyanisole, gomme arabique, maltodextrine).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2g en sachet-dose (Papier / Aluminium / PE) ; boîte de 20.

2g en sachet-dose (Papier / Aluminium / PE) ; boîte de 21.

2g en sachet-dose (Papier / Aluminium / PE) ; boîte de 30.

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

IBSA PHARMA SAS
PARC DE SOPHIA ANTIPOLIS
LES TROIS MOULINS, 280 RUE DE GOA
06600 ANTIBES

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

- 34009 352 617 4 8 : 2g en sachet-dose (Papier / Aluminium / PE) ; boîte de 20.
- 34009 352 642 9 9 : 2g en sachet-dose (Papier / Aluminium / PE) ; boîte de 21.
- 34009 352 618 0 9 : 2g en sachet-dose (Papier / Aluminium / PE) ; boîte de 30.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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