

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

4 novembre 2015

**CARTREX 100 mg, comprimé pelliculé**

Conditionnement 30 (CIP : 34009 345 665 7 8)

Laboratoire ALMIRALL SAS

DCI	acéclofénac
Code ATC	M01AB16 (Anti-inflammatoire, antirhumatismal, non stéroïdien)
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu, à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale.</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.»</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 17 décembre 1997
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II
Classement ATC	2015 M Muscle et squelette M01 Anti-inflammatoires et antirhumatismaux M01A Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens M01AB Dérivés de l'acide acétique et apparentés M01AB16 Acéclofénac

## 02 CONTEXTE

En 2002, de nouvelles données de tolérance avaient amené la France à déclencher une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (coxibs) au niveau européen. En 2004, l'évaluation par l'EMA de la tolérance cardiovasculaire des coxibs avait conclu que cette classe pouvait présenter un risque plus élevé d'événement thrombotique par rapport au placebo et à certains AINS, pouvant être lié à la dose et à la durée. En France, le premier coxib, commercialisé en avril 2000, le rofécoxib, a été retiré du marché en 2004 en raison d'une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires en cas de traitement prolongé.

Cette évaluation a ensuite été étendue aux autres AINS. En 2005, les conclusions stipulaient que l'effet rénal des AINS était susceptible d'avoir un impact négatif au long cours sur le plan cardiovasculaire. En 2006, il était évoqué la possibilité d'une faible augmentation du risque absolu d'événements thrombotiques (ET) en cas d'utilisation au long cours et à dose élevée des AINS.

Les données disponibles suggéraient que le diclofénac (150 mg/jour) était, parmi les AINS, associé au risque le plus élevé d'ET, du même ordre que celui des coxibs, et pouvait être associé à un risque augmenté d'événement thrombotique artériel (infarctus du myocarde). Le risque d'ET avait été ajouté au RCP de tous les AINS.

A la demande de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), la Commission Européenne a financé un projet de recherche épidémiologique indépendant nommé projet SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) reposant sur 12 groupes de recherche répartis dans 7 pays européens. Ce projet se fonde sur une revue de méta-analyses publiées et a été réalisé entre 2008 et 2012 : il avait pour objectif principal l'évaluation des risques cardiovasculaires et gastro-intestinaux associés à l'utilisation des AINS et plus spécifiquement des coxibs.

Depuis 2006, de nouvelles études publiées et les résultats du projet indépendant SOS ont été examinés par le CHMP. Malgré les différences méthodologiques des études, les données sont convergentes et mettent en évidence pour le diclofénac un risque du même ordre que les coxibs.

Le risque apparaît à une dose supérieure à 75 mg/jour. Suite aux conclusions du CHMP, en octobre 2012 le Comité d'Evaluation du risque en Pharmacovigilance (ou PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a requis une revue des données du diclofénac à usage systémique à la demande des autorités de santé britanniques, en application de l'article 31 de la Directive 2001/83/EU.

Dans son analyse d'octobre 2012, le CHMP mentionnait: « *For aceclofenac, dexibuprofen, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, nimesulide and tenoxicam results were presented only for the two Italian databases [...]. Of these drugs ketorolac was the only one for which very high risks were seen [...].* »

En juin 2013, le PRAC avait notamment conclu :

- En ce qui concerne les risques thrombotiques artériels du diclofénac, les données disponibles à ce jour, issues d'essais cliniques randomisés, d'études observationnelles et d'études épidémiologiques individuelles, y compris une méta-analyse de ces études, permettent de conclure que le diclofénac est associé à des risques cardiovasculaires accrus. Ces risques sont similaires à ceux des coxibs.
- Au vu des données de sécurité actuellement disponibles, pour maintenir un rapport bénéfice/risque favorable, les médicaments contenant du diclofénac doivent être contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée (stades II-IV de la classification de la NYHA), de cardiopathie ischémique, de maladie artérielle périphérique et/ou de maladie cérébrovasculaire.
- Les patients qui présentent certains facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent prendre du diclofénac qu'après un examen minutieux.

Les conclusions du PRAC ont été entérinées par le Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (CMDh) de l'EMA le 28 juin 2013. Le CMDh en accord avec le PRAC soulignait que, bien que le bénéfice de l'utilisation systémique du diclofénac continue de dépasser ses risques, des précautions similaires à celles des inhibiteurs des cox-2 doivent être appliquées. Une décision de la Commission Européenne a été rendue le 25 septembre 2013.

En août 2013, l'ANSM a mis en place des restrictions d'utilisation des médicaments à usage systémique contenant du diclofénac. Dans ce contexte, la Commission de la transparence avait réévalué le service médical rendu des spécialités à base de diclofénac administrées par voie systémique en février 2014<sup>1</sup>.

En juillet 2014, le CMDh a précisé que les conclusions de l'arbitrage européen concernant les médicaments à base de diclofénac s'appliquaient également aux médicaments contenant de l'acéclofénac à usage systémique.

Dans ce contexte, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le Service Médical Rendu de la spécialité CARTREX 100 mg, comprimé pelliculé, dont les précédentes évaluations dans l'indication de son AMM sont rappelées ci-après.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	Avis du 17 novembre 1999 et du 5 janvier 2000 (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
<b>SMR (libellé)</b>	L'acéclofénac à la posologie de 200 mg/jour a démontré son efficacité chez les patients atteints d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthrite ankylosante. Il s'agit d'un traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation. Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques. La place de cette spécialité dans la stratégie du traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation des indications visée par l'AMM est importante. Le service médical rendu par cette spécialité est <b>important</b> .
<b>ASMR (libellé)</b>	Cette spécialité ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AINS non pyrazolés.

<sup>1</sup> Les spécialités concernées sont : ARTOTEC 50 mg/0,2 mg, comprimé, (B/30), ARTOTEC 75 mg/0,2 mg, comprimé, (B/20), FLECTOR 50 mg, Granulés pour solution buvable en sachet-dose, (B/21), VOLTARENDOLO 12,5 mg (Ex VOLTADOL), comprimé enrobé, (B/30), VOLTARENE 25 mg, comprimé enrobé gastro-résistant (B/30), VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant (B/30), VOLTARENE LP 75 mg, comprimé enrobé à libération prolongée (B/30), VOLTARENE LP 100 mg, comprimé enrobé à libération prolongée (B/15), VOLTARENE 25 mg, suppositoire (B/10), VOLTARENE 100 mg, suppositoire (B/10), VOLTARENE 75 mg/3 ml, solution injectable (B/2)

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	Avis du 6 février 2008 (Renouvellement de l'inscription)
<b>SMR (libellé)</b>	Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique. Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence. Le service médical rendu par cette spécialité <b>reste important</b> dans les indications de l'A.M.M.
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	Avis du 20 février 2013 (Renouvellement de l'inscription)
<b>SMR (libellé)</b>	La polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et la spondylarthrite ankylosante sont des maladies chroniques invalidantes. Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique. Leur rapport efficacité/effets indésirables est : - moyen dans l'arthrose - important dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. Il existe des alternatives thérapeutiques CARTREX 100 mg comprimé pelliculé, comme tous les AINS, est un médicament : - de première intention dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante et, - de deuxième intention dans l'arthrose. En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CARTREX 100 mg comprimé pelliculé <b>reste important</b> dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. »

### 03.2 Posologie

« Adultes

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

Sujets âgés

En général, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie; cependant, des précautions sont à prendre.

Enfants

La sécurité et l'efficacité du produit n'ont pas été démontrées chez l'enfant et l'adolescent.

Insuffisants hépatiques

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie sera réduite. La posologie initiale recommandée est de 100 mg par jour.

Insuffisants rénaux

En cas d'insuffisance rénale légère, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie; cependant, des précautions sont à prendre.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte, nécessaire au soulagement des symptômes. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a procédé à une recherche bibliographique avec le mot clé « aceclofenac » et les limites « humains » et « controlled trial ». Sur les 53 articles identifiés, 38 n'ont pas été retenus car concernant des données de pharmacocinétique, données d'efficacité et de tolérance dans des indications différentes de celles de l'AMM, études réalisées pour évaluer l'association tramadol/acétaminophène, études réalisées pour évaluer l'aceclofenac sous une forme galénique autre que le comprimé, études de méthodologie critiquable (étude ouverte, de faible effectif, rétrospective ou levée prématurée de l'aveugle).

Au total, 15 articles ont été retenus :

- 11 études cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance de l'aceclofenac dans ses indications thérapeutiques,
- 4 articles portant sur la tolérance gastro-intestinale de l'aceclofenac.

### 04.1 Efficacité

Les données identifiées par le laboratoire dans l'arthrose du genou<sup>2,3,4,5</sup>, dans la polyarthrite rhumatoïde<sup>6,7,8,9,10</sup> ou dans la spondylarthrite ankylosante<sup>11,12</sup> sont toutes antérieures à la dernière évaluation par la Commission de Transparence rendue en février 2013 dans le cadre du renouvellement d'inscription de CARTREX 100 mg.

<sup>2</sup> Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14(6):656-62.

<sup>3</sup> Pérez Busquier M, Calero E, Rodríguez M, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997;16(2):154-9.

<sup>4</sup> Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997; 16(1):32-8.

<sup>5</sup> Batlle-Gualda E, Román Ivorra J, Martín-Mola E, et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(8):900-8.

<sup>6</sup> Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1995;13(6):305-15.

<sup>7</sup> Martín-Mola E, Gijón-Baños J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1995;15(3):111-6.

<sup>8</sup> Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Ansoleaga JJ. Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1996; 15(5):473-7.

<sup>9</sup> Hunter JA, Parnham MJ, Balaguer XG. Aceclofenac in rheumatoid arthritis: a useful and novel anti-inflammatory. *Clin Rheumatol* 1996; 15(4):329-34.

<sup>10</sup> Kornasoff D, Maisenbacher J, Bowdler J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indomethacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996; 15(6):225-30.

<sup>11</sup> Villa Alcázar LF, de Buergo M, Rico Lenza H, Montull Fruitós E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1996;23(7):1194-9.

<sup>12</sup> Batlle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. Aceclofenac Indomethacin Study Group. *J Rheumatol* 1996;23(7):1200-6.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014). La liste actuelle des événements étroitement surveillés est la suivante : accident vasculaire cérébral, crise hypertensive, vascularite leucocytoclastique, réactions de photosensibilité, événements cardiovasculaires graves (tout type d'arythmie, troubles péricardiques), troubles hépatobiliaires graves, troubles gastro-intestinaux graves (diverticulose et maladie diverticulaire), troubles oculaires graves (glaucome, maculopathie, décollement de la rétine et thrombose).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications sont en cours d'évaluation à l'ANSM et ont été intégrées par le laboratoire dans le RCP (cf tableau en annexe) et la notice. Ces données prennent en compte le fait que l'acéclofénac structurellement apparenté au diclofénac est métabolisé en diclofénac pour lequel un nombre important de données cliniques et épidémiologiques indiquent une augmentation constante du risque d'évènements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, particulièrement à des doses élevées et au long cours). Les études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque de syndrome coronarien aigu et d'infarctus du myocarde associé à un traitement par l'acéclofénac. L'acéclofénac est notamment contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.

► Parmi les 53 articles issus de la recherche bibliographique, 4 ont évalué la tolérance gastro-intestinale de l'acéclofénac dans les indications de l'AMM de CARTREX 100 mg :

- 1 méta-analyse<sup>13</sup> publiée dans le cadre du projet SOS réalisée à partir de 28 études observationnelles (3 études de cohorte, 10 études cas-témoins nichées, 15 études cas-témoins) a évalué le risque relatif de présenter une complication de l'appareil gastro-intestinal supérieur de 16 AINS dont l'acéclofénac. Cette méta-analyse a montré que le risque de présenter une complication de l'appareil gastro-intestinal supérieur était significativement augmenté chez les patients traités par AINS : ce risque relatif variait de 1,43 (IC à 95% : 0,65 - 3,15) avec l'acéclofénac (soit le risque le plus faible) à 18,45 (IC à 95% : 10,99 - 30,97) avec l'azapropazone (non commercialisé en France).
- 1 publication<sup>14</sup>, déjà été analysée par la Commission dans son avis du 20 février 2013, portant sur le profil de tolérance à partir de l'analyse des effets indésirables graves rapportés au système de pharmacovigilance français entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2006 de 8 AINS (acéclofénac, diclofénac, kétoprofène, méloxicam, naproxène, nimésulide, piroxicam et ténoxycam) commercialisés en France.
- 2 publications<sup>15,16</sup> ont comparé les effets gastro-intestinaux de l'acéclofénac (200 mg/j) et du diclofénac (150 mg/j) dans la prise en charge de l'arthrose. Seule la publication la plus récente (2013) est présentée ci-après.

➤ Etude de comparaison des effets gastro-intestinaux de l'acéclofénac (200 mg/j) et du diclofénac (150 mg/j) dans la prise en charge de l'arthrose<sup>15</sup>

<sup>13</sup> Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Saf* 2012 ; 35(12): 1127-46.

<sup>14</sup> Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL, Association Française des CRPV. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. *Fund Clin Pharmacol* 2013; 27(2):223-30

<sup>15</sup> Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(7):849-59.

<sup>16</sup> Pareek A, Chandanwale AS, Oak J, Jain UK, Kapoor S. Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: a randomized double-blind comparative clinical trial versus diclofenac - an Indian experience. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(5):977-88.

Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, comparative, en double aveugle, double-placebo. Après 7 jours sous placebo, les patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement par acéclofénac 100 mg deux fois par jour (n=297), soit un traitement par diclofénac 50 mg trois fois par jour (n=294) pendant 6 semaines.

Les critères principaux étaient l'incidence et la sévérité d'événements gastro-intestinaux prédéfinis (douleur abdominale, dyspepsie, dysphagie, nausée, constipation, diarrhée, vomissements), la consommation de gastro-protecteurs, et le nombre d'arrêts de l'étude en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux.

L'incidence des événements gastro-intestinaux type dyspepsie (28,1% contre 37,9%; p=0,014), douleur abdominale (19% contre 26,3%; p=0,037), l'incidence globale des événements gastro-intestinaux (57,3% contre 73,6%; p<0,001) étaient significativement moins élevées dans le groupe acéclofénac que dans le groupe diclofénac. Par contre, il n'a pas été mis en évidence de différence sur la proportion de patients rapportant des événements gastro-intestinaux (28,9% contre 36,5%; NS), ni sur le taux de recours à des gastro-protecteurs avec l'acéclofénac par rapport au groupe diclofénac (28,17% contre 33,68%; NS). Tous les événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

► Ces données sont de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### 04.3 Données de prescription

Le panel IMS, en cumul mobile annuel, Printemps 2015, dénombre 695 132 prescriptions de CARTREX 100 mg et 108 036 prescriptions en DCI ou de génériques d'acéclofénac. Le motif principal de prescription est la lombalgie basse (21,3%) puis la douleur articulaire 8,9%.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20 février 2013, la place de CARTREX dans la stratégie thérapeutique a été modifiée.

La spécialité CARTREX 100 mg, comprimé pelliculé, à base d'acéclofénac, est un médicament de :

- 1<sup>ère</sup> intention dans la polyarthrite rhumatoïde et dans la spondylarthrite ankylosante,
- 2<sup>ème</sup> seconde intention dans les arthroses, le paracétamol est l'antalgique à privilégier en 1<sup>ère</sup> intention en raison de son rapport bénéfice/risque favorable.

La durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées.

**Compte-tenu :**

- **des nouvelles données sur la tolérance cardio-vasculaire de l'acéclofénac administré par voie systémique établissant le risque cardiovasculaire de l'acéclofénac comme étant du même ordre que celui qui avait été observé avec le diclofénac,**
- **de l'existence d'autres comparateurs de la même classe thérapeutique pour lesquels il n'a pas été émis d'alerte similaire en termes de tolérance cardio-vasculaire,**

**la commission estime que l'acéclofénac n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des pathologies relevant d'un traitement par AINS des patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (notamment hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée, dyslipidémie, diabète traité ou non traité, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans).**

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 février 2013 doivent être modifiées.

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et la spondylarthrite ankylosante sont des maladies chroniques invalidantes.
- ▶ Cette spécialité utilisée en cures de courte durée est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison d'une possible augmentation du risque cardiovasculaire chez certains patients.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ CARTEX, comme tous les AINS, est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante et de 2<sup>ème</sup> intention dans l'arthrose. Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des affections rhumatismales relevant d'un traitement par AINS des patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, le service médical rendu par cette spécialité :

- reste **important** dans le traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante,
- est **insuffisant** dans la sous-population des patients présentant des facteurs de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire.

**Annexe : CARTREX tableau comparatif RCP actuel/RCP proposé (uniquement rubriques 4.3, 4.4, 4.8)**

	RCP actuel (ampliation du 06/12/2011)	RCP proposé
<p><b>4.3. Contre-indications</b></p>	<p>L'acéclofénac est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à l'acéclofénac ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou hypersensibilité aux molécules d'activité proche telles que autres AINS, aspirine,</li> <li>• Patients chez qui la prise d'aspirine ou autres AINS peut déclencher crise d'asthme, bronchospasme, rhinite aiguë ou urticaire,</li> <li>• Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),</li> <li>• Hémorragie digestive ou de toute autre nature,</li> <li>• Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,</li> <li>• <del>Insuffisance cardiaque sévère,</del></li> <li>• Insuffisances hépatique ou rénale sévères,</li> <li>• Au cours des trois derniers mois de la grossesse (voir rubrique 4.6).</li> </ul>	<p>L'acéclofénac est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à l'acéclofénac ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou hypersensibilité aux molécules d'activité proche telles que autres AINS, aspirine,</li> <li>• Patients chez qui la prise d'aspirine ou autres AINS peut déclencher crise d'asthme, bronchospasme, rhinite aiguë ou urticaire,</li> <li>• Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),</li> <li>• Hémorragie digestive ou de toute autre nature,</li> <li>• Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,</li> <li>• <b>Insuffisance cardiaque avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale,</b></li> <li>• Insuffisances hépatique ou rénale sévères,</li> <li>• Au cours des trois derniers mois de la grossesse (voir rubrique 4.6).</li> </ul>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p>	<p>L'utilisation concomitante de CARTREX avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte, nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 les paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).</p> <p><u>Effets gastro-intestinaux</u> Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, 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. 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</p>	<p>L'utilisation concomitante de CARTREX avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte, nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).</p> <p><u>Effets gastro-intestinaux</u> Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, 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. 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</p>

	RCP actuel (ampliation du 06/12/2011)	RCP proposé
	<p>de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).</p> <p>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.</p> <p>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 <del>administrés par voie orale</del>, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine (voir rubrique 4.5).</p> <p>En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération chez un patient recevant CARTREX, le traitement doit être arrêté.</p> <p><del>L'observation de pancréatite induite par ce médicament est rare. Néanmoins des cas de pancréatite ont été rapportés en association avec des AINS.</del></p> <p>En raison d'un risque d'aggravation de la pathologie, les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des symptômes révélateurs d'un trouble gastro-intestinal, des antécédents d'ulcération gastro-intestinale, une recto-colite hémorragique, une maladie de Crohn ou tout autre pathologie hémorragique (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u></p> <p>Une surveillance adéquate et des précautions sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS. L'acéclofénac devra être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients présentant des antécédents d'hémorragie cérébrovasculaire.</p> <p><del>Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'acéclofénac.</del></p> <p><del>Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris</del></p>	<p>de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).</p> <p>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.</p> <p>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 <b>administrés par voie systémique</b>, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine (voir rubrique 4.5).</p> <p>En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération chez un patient recevant CARTREX, le traitement doit être arrêté.</p> <p>En raison d'un risque d'aggravation de la pathologie, les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance <b>médicale</b> chez les malades présentant des symptômes révélateurs d'un trouble gastro-intestinal <b>qui peut concerner aussi bien le tractus digestif supérieur qu'inférieur</b>, des antécédents d'ulcération gastro-intestinale, <b>de saignement ou de perforation</b>, une recto-colite hémorragique, une maladie de Crohn ou toute autre pathologie hémorragique (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u></p> <p>Une surveillance adéquate et des précautions sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS. L'acéclofénac devra être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients présentant des antécédents d'hémorragie cérébrovasculaire.</p> <p>Les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (NYHA-I), de même que les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par l'acéclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs. Les risques cardiovasculaires associés à la prise d'acéclofénac 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.</p>

	RCP actuel (ampliation du 06/12/2011)	RCP proposé
	<p><del>L'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'acéclofénac qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.</del></p> <p><del>Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).</del></p> <p><u>Effet hépatique et rénal</u></p> <p><del>L'acéclofénac doit être administré avec précaution chez les patients présentant une altération légère à modérée des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et chez les patients prédisposés à la rétention hydrique. Chez ces patients, l'utilisation des AINS peut provoquer une altération de la fonction rénale et une rétention hydrique.</del></p> <p>La prudence s'impose chez les patients sous diurétiques ou ayant un risque d'hypovolémie. Dans ce cas, la dose efficace la plus faible possible doit être utilisée et les fonctions rénales régulièrement surveillées. Les effets sur la fonction rénale sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement par acéclofénac.</p> <p>L'administration d'acéclofénac doit être interrompue en cas de persistance de résultats anormaux des examens fonctionnels hépatiques ou de leur aggravation, en cas d'apparition de signes cliniques ou de symptômes en relation avec un trouble hépatique ou si d'autres manifestations se produisent (éosinophilie, éruption). Une hépatite peut se produire sans symptômes prodromiques. L'utilisation des AINS chez les patients atteints de porphyrie hépatique peut déclencher une crise.</p> <p><u>Hypersensibilité et réactions cutanées</u></p> <p>Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent se produire sans une exposition préalable au médicament.</p> <p>Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatrices, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors des traitements par AINS (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, le premier mois de traitement. CARTREX devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p>La varicelle peut exceptionnellement entraîner des complications infectieuses cutanées ou des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans</p>	<p><u>Effets sur la fonction rénale</u></p> <p>L'administration d'AINS peut induire une réduction dose dépendante de la formation de prostaglandines et provoquer le survenue d'une insuffisance rénale. L'importance des prostaglandines dans le maintien du flux sanguin rénal doit être prise en compte chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou rénale, présentant un trouble hépatique, traités par diurétiques ou récupérant d'une chirurgie lourde, ou tout autre cause risquant d'engendrer une hypovolémie, et les sujets âgés.</p> <p>Les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale doivent rester sous surveillance médicale, puisque l'utilisation des AINS peut provoquer une altération de la fonction rénale.</p> <p>La prudence s'impose chez les patients sous diurétiques ou ayant un risque d'hypovolémie. Dans ce cas, la dose efficace la plus faible possible doit être utilisée et les fonctions rénales régulièrement surveillées. Les effets sur la fonction rénale sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement par acéclofénac.</p> <p><u>Effets sur la fonction hépatique</u></p> <p><u>Une surveillance médicale étroite est nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée.</u></p> <p>L'administration d'acéclofénac doit être interrompue en cas de persistance de résultats anormaux des examens fonctionnels hépatiques ou de leur aggravation, en cas d'apparition de signes cliniques ou de symptômes en relation avec un trouble hépatique ou si d'autres manifestations se produisent (éosinophilie, éruption). Une hépatite peut se produire sans symptômes prodromiques. L'utilisation des AINS chez les patients présentant une porphyrie hépatique peut déclencher une crise.</p> <p><u>Hypersensibilité et réactions cutanées</u></p> <p>Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, incluant les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent se produire sans une exposition préalable au médicament.</p> <p>Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatrices, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors des traitements par AINS (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, le premier mois de traitement. CARTREX devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p>

	RCP actuel (ampliation du 06/12/2011)	RCP proposé
	<p>l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc déconseillé d'utiliser CARTREX en cas de varicelle.</p> <p><u>Hématologie</u> L'acéclofénac peut réversiblement inhiber l'agrégation plaquettaire (voir rubrique 4.5). 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). Les hémorragies gastro-intestinales ou les perforations surviennent de façon plus sévère et sans qu'il y ait nécessairement de signe d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables, et ce à n'importe quel moment du traitement. Les sujets âgés sont aussi plus prédisposés à une altération des fonctions rénale, hépatique ou cardiaque.</p> <p>Pour les patients traités de façon prolongée par les AINS, il est recommandé de contrôler les fonctions hépatique, rénale et hématologique. L'acéclofénac devra être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients présentant des antécédents de lupus érythémateux disséminé, de porphyrie, de troubles <u>de la coagulation</u> ou de l'hématopoïèse. <del>L'acéclofénac, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour procréer, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par l'acéclofénac doit être envisagé.</del></p>	<p>La varicelle peut exceptionnellement entraîner des complications infectieuses cutanées ou des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc déconseillé d'utiliser CARTREX en cas de varicelle.</p> <p><u>Hématologie</u> L'acéclofénac peut réversiblement inhiber l'agrégation plaquettaire (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Troubles respiratoires</u> <b>La prudence s'impose chez les patients souffrant ou ayant un antécédent d'asthme bronchique, les AINS pouvant induire des bronchospasmes chez ces patients.</b></p> <p>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). Les hémorragies gastro-intestinales ou les perforations surviennent de façon plus sévère et sans qu'il y ait nécessairement de signe d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables, et ce à n'importe quel moment du traitement. Les sujets âgés sont aussi plus prédisposés à une altération des fonctions rénale, hépatique ou cardiaque.</p> <p><u>Traitements au long cours</u> Pour les patients traités de façon prolongée par les AINS, il est recommandé de contrôler les fonctions hépatique, rénale et hématologique. L'acéclofénac devra être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients présentant des antécédents de lupus érythémateux disséminé, de porphyrie, de troubles de l'hématopoïèse.</p> <p><u>Fertilité</u> <b>L'utilisation de Cartrex peut altérer la fertilité (voir rubrique 4.6).</b></p>
<b>4.8. Effets indésirables</b>	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés 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, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite hémorragique ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Œdèmes, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association</p>	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés 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, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite hémorragique ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Œdèmes, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association</p>

	RCP actuel (ampliation du 06/12/2011)	RCP proposé																																								
	<p>au traitement par AINS.</p> <p><b>Autres effets de classe très rares (&lt; 1/10 000) rapportés avec les AINS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>troubles rénaux et urinaires, néphrites interstitielles,</li> <li>des réactions bulleuses comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell,</li> </ul> <p>Exceptionnellement, la survenue de graves complications infectieuses cutanées ou des tissus mous au cours de la varicelle a été rapportée en association à un traitement par AINS.</p> <p>Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et/ou notifiés lors de la commercialisation du produit sont présentés par système-organe et par ordre de fréquence.</p>	<p>au traitement par AINS.</p> <p><b>Autres effets de classes très rares (&lt;1/10 000) rapportés avec les AINS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>troubles rénaux et urinaires, néphrites interstitielles,</li> <li>des réactions bulleuses comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell.</li> </ul> <p>Exceptionnellement, la survenue de graves complications infectieuses cutanées ou des tissus mous au cours de la varicelle a été rapportée en association à un traitement par AINS.</p> <p>Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et/ou notifiés lors de la commercialisation du produit sont présentés par système-organe et par ordre de fréquence : <b>très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>&gt;1/100</math>, <math>&lt;1/10</math>), peu fréquent (<math>&gt;1/1000</math>, <math>&lt;1/100</math>), rare (<math>&gt;1/10\ 000</math>, <math>&lt;1/1000</math>), très rare (<math>&lt;1/10\ 000</math>).</b></p>																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classification MedDRa</th> <th>Fréquent &gt;1/100, &lt;1/10</th> <th>Peu fréquent &gt;1/1000, &lt;1/100</th> <th>Rare &gt;1/10000, &lt;1/1000</th> <th>Très rare &lt;1/10000</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>Système sanguin et lymphatique</u></td> <td></td> <td></td> <td>Anémie</td> <td>Myélosuppression, granulocytopénie, thrombopénie, anémie hémolytique</td> </tr> <tr> <td><u>Système immunitaire</u></td> <td></td> <td></td> <td>Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité</td> <td></td> </tr> <tr> <td><u>Métabolisme et</u></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Hyperkaliémie</td> </tr> </tbody> </table>	Classification MedDRa	Fréquent >1/100, <1/10	Peu fréquent >1/1000, <1/100	Rare >1/10000, <1/1000	Très rare <1/10000	<u>Système sanguin et lymphatique</u>			Anémie	Myélosuppression, granulocytopénie, thrombopénie, anémie hémolytique	<u>Système immunitaire</u>			Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité		<u>Métabolisme et</u>				Hyperkaliémie	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classification MedDRa</th> <th>Fréquent &gt;1/100, &lt;1/10</th> <th>Peu fréquent &gt;1/1000, &lt;1/100</th> <th>Rare &gt;1/10000, &lt;1/1000</th> <th>Très rare &lt;1/10000</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>Système sanguin et lymphatique</u></td> <td></td> <td></td> <td>Anémie</td> <td>Myélosuppression, granulocytopénie, thrombopénie, anémie hémolytique</td> </tr> <tr> <td><u>Système immunitaire</u></td> <td></td> <td></td> <td>Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité</td> <td></td> </tr> <tr> <td><u>Métabolisme et nutrition</u></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Hyperkaliémie</td> </tr> </tbody> </table>	Classification MedDRa	Fréquent >1/100, <1/10	Peu fréquent >1/1000, <1/100	Rare >1/10000, <1/1000	Très rare <1/10000	<u>Système sanguin et lymphatique</u>			Anémie	Myélosuppression, granulocytopénie, thrombopénie, anémie hémolytique	<u>Système immunitaire</u>			Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité		<u>Métabolisme et nutrition</u>				Hyperkaliémie
Classification MedDRa	Fréquent >1/100, <1/10	Peu fréquent >1/1000, <1/100	Rare >1/10000, <1/1000	Très rare <1/10000																																						
<u>Système sanguin et lymphatique</u>			Anémie	Myélosuppression, granulocytopénie, thrombopénie, anémie hémolytique																																						
<u>Système immunitaire</u>			Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité																																							
<u>Métabolisme et</u>				Hyperkaliémie																																						
Classification MedDRa	Fréquent >1/100, <1/10	Peu fréquent >1/1000, <1/100	Rare >1/10000, <1/1000	Très rare <1/10000																																						
<u>Système sanguin et lymphatique</u>			Anémie	Myélosuppression, granulocytopénie, thrombopénie, anémie hémolytique																																						
<u>Système immunitaire</u>			Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité																																							
<u>Métabolisme et nutrition</u>				Hyperkaliémie																																						

	RCP actuel (ampliation du 06/12/2011)					RCP proposé				
	<u>nutrition</u>									
	<u>Système psychiatrique</u>				Dépression, rêves anormaux, insomnie	<u>Système psychiatrique</u>				Dépression, rêves anormaux, insomnie
	<u>Système nerveux</u>	Etourdissements			Paresthésies, tremblements, somnolence, maux de tête, dysgueusie (altération du goût)	<u>Système nerveux</u>	Etourdissements			Paresthésies, tremblements, somnolence, maux de tête, dysgueusie (altération du goût)
	<u>Système oculaire</u>			Troubles visuels		<u>Système oculaire</u>			Troubles visuels	
	<u>Système auditif et labyrinthe</u>				Vertiges, acouphènes	<u>Système auditif et labyrinthe</u>				Vertiges, acouphènes
	<u>Système cardiaque</u>			Insuffisance cardiaque	Palpitations	<u>Système cardiaque</u>			Insuffisance cardiaque	Palpitations
	<u>Système vasculaire</u>			Hypertension, aggravation de l'hypertension	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, vascularite	<u>Système vasculaire</u>			Hypertension, aggravation de l'hypertension	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, vascularite
	<u>Système respiratoire, thorax et médiastin</u>			Dyspnée	Bronchospasme	<u>Système respiratoire, thorax et médiastin</u>			Dyspnée	Bronchospasme
	<u>Système gastro-</u>	Dyspepsie, douleurs	Flatulences, gastrites,	Méléna, ulcérations	Stomatite, hématomèse,	<u>Système gastro-intestinal</u>	Dyspepsie, douleurs abdominales,	Flatulences, gastrites, constipation,	Méléna, ulcérations gastro-	Stomatite, hématomèse, ulcère

	RCP actuel (ampliation du 06/12/2011)					RCP proposé				
	<u>intestinal</u>	abdominales, nausées, diarrhées	constipation, vomissements, ulcération buccale	gastro-intestinales, diarrhée hémorragique, hémorragie gastro-intestinale	ulcère gastrique		nausées, diarrhées	vomissements, ulcération buccale	intestinales, diarrhée hémorragique, hémorragie gastro-intestinale	gastrique, pancréatite, perforation intestinale, exacerbation d'une maladie de Crohn et de colite ulcéreuse
	<u>Système hépatobiliaire</u>	Elévation des enzymes hépatiques			Lésion hépatique (incluant hépatite). Elévation des phosphatases alcalines.	<u>Système hépatobiliaire</u>	Elévation des enzymes hépatiques			Hépatite, élévation des phosphatases alcalines
	<u>Peau, tissus sous-cutanés</u>		Prurit, rash, dermatite, urticaire	Œdème de la face	Purpura, eczéma, réactions cutanéo-muqueuses sévères	<u>Peau, tissus sous-cutanés</u>		Prurit, rash, dermatite, urticaire	Œdème de la face	Purpura, eczéma, réactions cutanéo-muqueuses sévères (incluant Syndrome de Stevens Johnson et toxidermie nécrosante)
	<u>Système rénal et urinaire</u>		Elévation de l'urémie et de la créatininémie		Syndrome néphrotique, insuffisance rénale					
	<u>Système général</u>				Œdème, fatigue, crampes dans les jambes	<u>Système rénal et urinaire</u>		Elévation de l'urémie et de la créatininémie		Syndrome néphrotique, insuffisance rénale
	<u>Investigations</u>				Prise de poids	<u>Système général</u>				Œdème, fatigue, crampes dans les jambes
	<del>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques sont des troubles gastro-intestinaux (dyspepsie: 7,5 %, douleurs abdominales: 6,2 %, nausées: 1,5 % et diarrhées: 1,5 %) et la survenue occasionnelle d'étourdissements.</del>					<u>Investigations</u>				Prise de poids

	RCP actuel (ampliation du 06/12/2011)	RCP proposé
	<p><del>Des affectations dermatologiques telles que prurit et rash ont été rapportées. Des taux anormaux d'enzymes hépatiques et de créatinine plasmatique ont également été rapportés.</del></p> <p><del>Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4)).</del></p>	<p>L'acécofénac structurellement apparenté au diclofénac et métabolisé en diclofénac pour lequel un nombre important de données cliniques et épidémiologiques indiquent une augmentation constante du risque d'évènements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, particulièrement à des doses élevées et au long cours).</p> <p>Les études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque de syndrome coronarien aigu et d'infarctus du myocarde associé à un traitement par l'acéclofénac (voir rubriques 4.3 et 4.4 pour les Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).</p> <p><b><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b></p> <p>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: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>