

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2013

CARTREX 100 mg, comprimé pelliculé

3 plaquettes thermoformées aluminium de 10 comprimés (CIP : 34009 345 665 7 8)

Laboratoire ALMIRALL SAS

DCI	acéclofénac
Code ATC (2012)	M01AB16 (Anti-inflammatoire, antirhumatismal, non stéroïdien)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) ; 17 décembre 1997 Rectificatifs : 15 octobre 2009 et 6 décembre 2011 (modifications de RCP)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II

Classement ATC	2012 M M01 M01A M01AB M01AB16	Muscle et squelette Anti-inflammatoires et antirhumatismaux Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens Dérivés de l'acide acétique et apparentés acéclofénac
----------------	--	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25 juin 2008 (JO du 15 avril 2009).

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. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (*Summary Bridging Report*¹ couvrant la période du 1^{er} avril 2007 au 31 juillet 2012).

¹ Résumé des données de tolérance issues des PSUR couvrant cette même période.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission datant du 6 février 2008, des modifications du RCP ont été réalisées (rectificatif du 6 décembre 2011, cf. tableau en annexe).

► Le 18 octobre 2012, l'EMA a terminé l'examen des dernières données scientifiques sur le risque cardiovasculaire des AINS non-sélectifs. Le CHMP a conclu que les derniers résultats sont en accord avec les dernières recommandations du CHMP de 2006. Les données indiquent un risque cardiovasculaire plus élevé avec le diclofénac qu'avec d'autres AINS non sélectifs.

Pour les autres AINS non sélectifs (exceptés le naproxène et l'ibuprofène), il n'y avait pas suffisamment de données pour tirer des conclusions définitives sur le risque cardiovasculaire.

Les AINS doivent continuer à être utilisés selon les RCP de chaque médicament.

Tous les AINS non sélectifs doivent être utilisés à la dose minimale efficace pendant la durée de traitement la plus courte possible.

► Le laboratoire a fourni une étude² évaluant la tolérance et en particulier les événements indésirables gastro-intestinaux, hépatiques, cutanés, rénaux et cardiovasculaires de 8 AINS (acéclofénac, diclofénac, ketoprofène, méloxicam, naproxène, nimésulide, piroxicam et ténoxycam) à partir de données rapportées par le système de pharmacovigilance Français.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour CARTREX.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2012), CARTREX a fait l'objet de 177 947 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 6 février 2008, la place de CARTREX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Spondylarthrite ankylosante :

Dans la spondylarthrite ankylosante, les AINS constituent le traitement de première intention. Ils diminuent la douleur et l'inflammation ainsi que l'impotence fonctionnelle et la raideur.

Polyarthrite rhumatoïde :

Dans la polyarthrite rhumatoïde le traitement repose sur un traitement de fond associé si besoin à un AINS pour la prise en charge symptomatique des douleurs et raideurs matinales¹.

Arthrose :

Dans le traitement des affections arthrosiques, le traitement dépend de la gravité, de la localisation de l'atteinte. Le traitement symptomatique fait appel au paracétamol, aux AINS et aux infiltrations de corticoïdes. Les AINS oraux doivent être réservés aux poussées les plus douloureuses de la maladie et utilisés en cure courte.

² 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 2011.

³ Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011;70:896-904

⁴ Combe B, Landewe R, Lukas C et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:34-45

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 6 février 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- ▀ 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
- ▀ CARTEX, 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 CARTEX reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

	Ancien libellé (rectificatif du 5 juillet 2007)	Rectificatif du 15 octobre 2009 Rectificatif du 6 décembre 2011
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	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 risque gastro-intestinal et cardiovasculaire ci-dessous). <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 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). 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'aspirine (voir rubrique 4.5). En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération chez un patient recevant CARTREX, le traitement doit être arrêté. Les AINS doivent être administrés 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). <u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u> 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	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). <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 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). 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'aspirine (voir rubrique 4.5). En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération chez un patient recevant CARTREX, le traitement doit être arrêté. L'observation de pancréatite induite par ce médicament est rare. Néanmoins des cas de pancréatite ont été rapportés en association avec des AINS. 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 toute autre pathologie hémorragique (voir rubrique 4.8). <u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u> Une surveillance adéquate et des précautions sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à

	Ancien libellé (rectificatif du 5 juillet 2007)	Rectificatif du 15 octobre 2009 Rectificatif du 6 décembre 2011
	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. 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. 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 l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'acéclofénac qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. 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). 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. La prudence s'impose chez les patients sous diurétiques ou ayant un risque d'hypovolémie. <u>Réactions cutanées</u> 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). 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	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. 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. 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 l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'acéclofénac qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. 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). 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. 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. 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. <u>Hypersensibilité et réactions cutanées</u> Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent se produire sans une exposition préalable au médicament. 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). 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

	Ancien libellé (rectificatif du 5 juillet 2007)	Rectificatif du 15 octobre 2009 Rectificatif du 6 décembre 2011
	lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. 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. 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 la coagulation ou de l'hématopoïèse. 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.	de traitement. CARTREX devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. 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. Hématologie 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. 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 la coagulation ou de l'hématopoïèse. 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.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	Aucune étude d'interaction pharmacocinétique (sauf avec la warfarine) n'a été effectuée. L'acéclofénac est métabolisé par l'intermédiaire du cytochrome P450 2C9 et des données <i>in vitro</i> indiquent que l'acéclofénac pourrait être un inhibiteur de cette enzyme. Il existe donc un risque d'interaction pharmacocinétique avec la phénytoïne, la cimétidine, le tolbutamide, la phénylbutazone, l'amiodarone, le miconazole et le sulfaphénazole. Comme avec les autres AINS, il existe un risque d'interaction pharmacocinétique avec les médicaments ayant une élimination rénale active, tels que le méthotrexate et le lithium. L'acéclofénac est presque complètement lié aux protéines plasmatiques (Albumine). La possibilité d'interaction avec des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques doit être pris en compte.	Aucune étude d'interaction pharmacocinétique (sauf avec la warfarine) n'a été effectuée. L'acéclofénac est métabolisé par l'intermédiaire du cytochrome P450 2C9 et des données <i>in vitro</i> indiquent que l'acéclofénac pourrait être un inhibiteur de cette enzyme. Il existe donc un risque d'interaction pharmacocinétique avec la phénytoïne, la cimétidine, le tolbutamide, la phénylbutazone, l'amiodarone, le miconazole et le sulfaphénazole. Comme avec les autres AINS, il existe un risque d'interaction pharmacocinétique avec les médicaments ayant une élimination rénale active, tels que le méthotrexate et le lithium. L'acéclofénac est presque complètement lié aux protéines plasmatiques (Albumine). La possibilité d'interaction avec des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques doit être pris en compte.

	Ancien libellé (rectificatif du 5 juillet 2007)	Rectificatif du 15 octobre 2009 Rectificatif du 6 décembre 2011
	En raison de l'absence d'étude d'interaction pharmacocinétique les recommandations suivantes sont basées sur l'information avec les autres AINS : <u>Associations déconseillées</u> <u>Méthotrexate (fortes doses)</u>: les AINS inhibent sa sécrétion tubulaire. Une légère interaction métabolique par réduction de la clairance du méthotrexate peut être observée. En conséquence, il faut toujours éviter la prescription d'AINS au cours d'un traitement par le méthotrexate à fortes doses. <u>Lithium</u> : plusieurs AINS inhibent la clairance rénale du lithium, augmentant ainsi sa concentration sérique. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance accrue des taux de lithium doit être effectuée. <u>Corticoïdes</u> : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). <u>Anticoagulants</u> : les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4). <u>Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)</u> : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). <u>Interactions nécessitant des ajustements de doses ou des précautions d'emploi</u> <u>Méthotrexate (faibles doses)</u>: une éventuelle interaction entre un AINS et le méthotrexate même utilisé à des doses faibles doit être envisagée, particulièrement chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Si l'association ne peut être évitée au cours d'une même période de 24 heures, la fonction rénale doit être surveillée en raison de l'augmentation du taux de méthotrexate pouvant atteindre des valeurs toxiques. <u>Ciclosporine et tacrolimus</u> : l'association d'un AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus augmente le risque de néphrotoxicité, en raison de la diminution de la synthèse des prostacyclines rénales. En cas d'association, il est important de contrôler la fonction rénale. <u>Autres AINS, dont aspirine (> 3 g par jour)</u> : l'association peut augmenter la fréquence des effets indésirables ; la prudence est donc requise. <u>Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II</u> : les AINS peuvent réduire les effets des diurétiques et d'autres médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple des patients déshydratés ou certains patients âgés), l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à des traitements inhibant la cyclo-oxygénase peut entraîner une nouvelle détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. En conséquence, toute	En raison de l'absence d'étude d'interaction pharmacocinétique les recommandations suivantes sont basées sur l'information avec les autres AINS : <u>Associations déconseillées</u> <u>Méthotrexate (fortes doses)</u> : les AINS inhibent sa sécrétion tubulaire. Une légère interaction métabolique par réduction de la clairance du méthotrexate peut être observée. En conséquence, il faut toujours éviter la prescription d'AINS au cours d'un traitement par le méthotrexate à fortes doses. <u>Lithium et digoxine</u> : plusieurs AINS inhibent la clairance rénale du lithium et de la digoxine, augmentant ainsi sa concentration sérique. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance accrue des taux de lithium ou de digoxine doit être effectuée. <u>Corticoïdes</u> : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). <u>Anticoagulants</u> : les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4). Pour les patients associant un traitement par anticoagulants et acéclofenac, une surveillance étroite doit être entreprise. <u>Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)</u> : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). <u>Interactions nécessitant des ajustements de doses ou des précautions d'emploi</u> <u>Méthotrexate (faibles doses)</u>: une éventuelle interaction entre un AINS et le méthotrexate même utilisé à des doses faibles doit être envisagée, particulièrement chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Si l'association ne peut être évitée au cours d'une même période de 24 heures, la fonction rénale doit être surveillée en raison de l'augmentation du taux de méthotrexate pouvant atteindre des valeurs toxiques. <u>Ciclosporine et tacrolimus</u> : l'association d'un AINS avec la ciclosporine ou le tacrolimus augmente le risque de néphrotoxicité, en raison de la diminution de la synthèse des prostacyclines rénales. En cas d'association, il est important de contrôler la fonction rénale. <u>Autres AINS, dont aspirine (> 3 g par jour) et corticoïdes</u> : l'association avec d'autres AINS y compris l'aspirine et les corticoïdes peut augmenter la fréquence des effets indésirables ; la prudence est donc requise. <u>Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II</u> : les AINS peuvent réduire les effets des diurétiques et d'autres médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple des patients déshydratés ou certains patients âgés), l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à des traitements inhibant la cyclo-oxygénase peut entraîner une nouvelle détérioration de la fonction rénale, y compris une

	Ancien libellé (rectificatif du 5 juillet 2007)	Rectificatif du 15 octobre 2009 Rectificatif du 6 décembre 2011
	association de ce type doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être suffisamment hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée lors de l'initiation du traitement concomitant puis à intervalles réguliers. L'administration concomitante avec les diurétiques potassiques peut être accompagnée d'une élévation de la concentration sérique du potassium. Cette dernière doit alors être surveillée. En administration conjointe avec le bendrofluazide, l'acéclofénac ne modifierait pas la pression artérielle ; cependant une interaction avec des médicaments antihypertenseurs ne peut être exclue. Autres interactions possibles : Des cas isolés d'hypoglycémie et d'hyperglycémie ont été rapportés avec l'acéclofénac. Les doses des médicaments pouvant entraîner une hypoglycémie doivent donc être ajustées en cas d'association avec l'acéclofénac.	insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. En conséquence, toute association de ce type doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être suffisamment hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée lors de l'initiation du traitement concomitant puis à intervalles réguliers. L'administration concomitante avec les diurétiques potassiques peut être accompagnée d'une élévation de la concentration sérique du potassium. Cette dernière doit alors être surveillée. En administration conjointe avec le bendrofluazide, l'acéclofénac ne modifierait pas la pression artérielle ; cependant une interaction avec des médicaments antihypertenseurs ne peut être exclue. Autres interactions possibles : Traitements anti-diabétiques : Dans le cadre d'études cliniques, il a été montré que le diclofenac pouvait être administré en association à des anti-diabétiques oraux sans influencer leur efficacité clinique. Toutefois, des cas isolés d'hypoglycémie et d'hyperglycémie ont été rapportés avec l'acéclofénac. Les doses des médicaments pouvant entraîner une hypoglycémie doivent donc être ajustées en cas d'association avec l'acéclofénac. Zidovudine : augmentation du risque de toxicité hématologique en cas de traitement associant AINS et zidovudine. Il a été montré une augmentation du risque des hémato-arthroses et des hématomes chez les hémophiles HIV(+) recevant simultanément un traitement de zidovudine et d'ibuprofène.
4.6 Grossesse et allaitement	Grossesse : Il n'y a aucune donnée clinique disponible concernant des grossesses exposées à l'acéclofénac. Mais en général, les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent affecter la grossesse et/ou le développement embryofœtal. Des données d'études épidémiologiques montrent une augmentation du risque d'avortement spontané, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiaque augmente de moins de 1 % à environ 1,5 %. Ce risque semble augmenter avec la dose et la durée de traitement. Chez les animaux, il a été montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines était liée à une perte pré et post-implantatoire et à une létalité embryofœtale. Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence de diverses malformations (par exemple cardiovasculaires) a été rapportée chez les animaux recevant des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines pendant l'organogénie. Lors des 1^{er} et 2^e trimestres de la grossesse, les AINS ne doivent être administrés qu'en cas de nécessité clairement identifiée. Dans le cas où les AINS sont administrés chez la femme souhaitant être enceinte ou au cours des 1^{er} et 2^e trimestres de grossesse, les doses et durées de traitement doivent être les plus faibles possibles. Au cours du 3^e trimestre de grossesse, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse	Grossesse Il n'y a aucune donnée clinique disponible concernant des grossesses exposées à l'acéclofénac. Mais en général, les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent affecter la grossesse et/ou le développement embryofœtal. Des données d'études épidémiologiques montrent une augmentation du risque d'avortement spontané, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiaque augmente de moins de 1 % à environ 1,5 %. Ce risque semble augmenter avec la dose et la durée de traitement. Chez les animaux, il a été montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines était liée à une perte pré et post-implantatoire et à une létalité embryofœtale. Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence de diverses malformations (par exemple cardiovasculaires) a été rapportée chez les animaux recevant des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines pendant l'organogénie. Lors des 1^{er} et 2^e trimestres de la grossesse, les AINS ne doivent être administrés qu'en cas de nécessité clairement identifiée. Dans le cas où les AINS sont administrés chez la femme souhaitant être enceinte ou au cours des 1^{er} et 2^e trimestres de grossesse, les doses et durées de traitement doivent être les plus faibles possibles. Au cours du 3^e trimestre de grossesse, l'administration d'inhibiteurs de la

	Ancien libellé (rectificatif du 5 juillet 2007)	Rectificatif du 15 octobre 2009 Rectificatif du 6 décembre 2011
	des prostaglandines expose le fœtus à : • Une toxicité cardiopulmonaire (avec la fermeture prématurée du canal artériel et une hypertension pulmonaire) ; • Un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligo-hydroamnios. L'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines à la fin de la grossesse expose la mère et le futur nouveau-né à : • Une prolongation possible de l'hémorragie, un effet anti-agrégant plaquettaire pouvant survenir même à faible dose ; • Une inhibition des contractions utérines résultant au retard et à la prolongation du travail. Par conséquent, les AINS sont contre-indiqués pendant le 3^e trimestre de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4). Allaitement : Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'acéclofénac dans le lait maternel. Par conséquent, la poursuite de l'allaitement ou du traitement par CARTREX doit être envisagé en tenant compte du bénéfice attendu de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice attendu du traitement pour la mère.	synthèse des prostaglandines expose le fœtus à : • Une toxicité cardiopulmonaire (avec la fermeture prématurée du canal artériel et une hypertension pulmonaire) ; • Un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligo-hydroamnios. L'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines à la fin de la grossesse expose la mère et le futur nouveau-né à : • Une prolongation possible de l'hémorragie, un effet anti-agrégant plaquettaire pouvant survenir même à faible dose ; • Une inhibition des contractions utérines résultant au retard et à la prolongation du travail. Par conséquent, les AINS sont contre-indiqués pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4). Allaitement Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'acéclofénac dans le lait maternel. Toutefois, il n'a pas été observé de transfert notable de l'acéclofenac radiomarké (14C) dans le lait des rats femelles allaitantes. Par conséquent, la poursuite de l'allaitement ou du traitement par CARTREX doit être envisagé en tenant compte du bénéfice attendu de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice attendu du traitement pour la mère. Fertilité Voir rubrique 4.4.
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	En cas de vertiges ou autres effets indésirables du système nerveux central lors de la prise d'AINS, il convient de s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.	En cas d'étourdissements, de vertiges ou autres effets indésirables du système nerveux central lors de la prise d'AINS, il convient de s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.
4.8 Effets indésirables	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 rapportées 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 au traitement par AINS. Très rarement ont été rapportées des réactions bulleuses comprenant le syndrome	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 au traitement par AINS. Autres effets de classe très rares (<1/10 000) rapportés avec les AINS :

Ancien libellé (rectificatif du 5 juillet 2007)					Rectificatif du 15 octobre 2009 Rectificatif du 6 décembre 2011				
de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.					- troubles rénaux et urinaires, néphrites interstitielles, - des réactions bulleuses comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell.				
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.					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.				
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.					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.				
Classification MedDRa	Fréquent >1/100, <1/10	Peu fréquent >1/1 000, <1/100	Rare >1/10000, <1/1000	Très rares/cas isolés <1/10000	Classification MedDRa	Fréquent >1/100, <1/10	Peu fréquent >1/1 000, <1/100	Rare >1/10 000, <1/1 000	Très rares <1/10 000
Système sanguin et lymphatique			Anémie	Granulocytopenie thrombocytopénie neutropénie, anémie hémolytique	Système sanguin et lymphatique			Anémie	Myélosuppression, granulocytopenie, thrombocytopénie, neutropénie, anémie hémolytique
Système immunitaire			Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité		Système immunitaire			Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité	
Métabolisme et nutrition				Hyperkaliémie	Métabolisme et nutrition				Hyperkaliémie
Système psychiatrique				Dépression, rêves anormaux, insomnie	Système psychiatrique				Dépression, rêves anormaux, insomnie
Système nerveux	Etourdissements			Paresthésies, tremblements, somnolence, maux de tête, dysgueusie (altération du goût)	Système nerveux	Etourdissements			Paresthésies, tremblements, somnolence, maux de tête, dysgueusie (altération du goût)
Système oculaire			Troubles visuels		Système oculaire			Troubles visuels	
Système auditif et labyrinthe				Vertiges, acouphènes	Système auditif et labyrinthe				Vertiges, acouphènes
Système cardiaque			Insuffisance cardiaque	Palpitations	Système cardiaque			Insuffisance cardiaque	Palpitations
Système vasculaire			Hypertension, aggravation de l'hypertension	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, vascularite	Système vasculaire			Hypertension, aggravation de l'hypertension	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, vascularite
Système respiratoire, thorax et			Dyspnée	Bronchospasme	Système respiratoire, thorax et			Dyspnée	Bronchospasme

	Ancien libellé (rectificatif du 5 juillet 2007)					Rectificatif du 15 octobre 2009 Rectificatif du 6 décembre 2011				
	médiastin					médiastin				
	Système gastro-intestinal	Dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhées	Flatulences, gastrites, constipation, vomissements, ulcération buccale	Méléna, ulcérations gastro-intestinales, diarrhée hémorragique, hémorragie gastro-intestinale	Stomatite, hématomèse, ulcère gastrique, pancréatite	Système gastro-intestinal	Dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhées	Flatulences, gastrites, constipation, vomissements, ulcération buccale	Méléna, ulcérations gastro-intestinales, diarrhée hémorragique, hémorragie gastro-intestinale	Stomatite, hématomèse, ulcère gastrique, perforation intestinale, exacerbation de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, pancréatite.
	Système hépato-biliaire				Hépatite					
	Peau, tissus sous-cutanés		Prurit, rash, dermatite, urticaire	Œdème de la face	Purpura, eczéma, réactions cutanéo-muqueuses sévères	Système hépato-biliaire	Elévation des enzymes hépatiques			Lésion hépatique (incluant hépatite). Elévation des phosphatases alcalines.
	Système rénal et urinaire				Syndrome néphrotique, insuffisance rénale					
	Système général				Œdème, fatigue, crampes dans les jambes	Peau, tissus sous-cutanés		Prurit, rash, dermatite, urticaire	Œdème de de Quincke	Purpura, eczéma, réactions cutanéo-muqueuses sévères
	Examens biologiques	Elévation des enzymes hépatiques	Elévation de l'urémie et de la créatininémie		Elévation des phosphatases alcalines, prise de poids	Système rénal et urinaire		Elévation de l'urémie et de la créatininémie.		Syndrome néphrotique, insuffisance rénale
	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.					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.				
	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.					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.				
	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 (cf. rubrique 4.4).)					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 (cf. rubrique 4.4).)				
						Système général				Œdème, fatigue, crampes dans les jambes
						Investigations				Prise de poids.

	Ancien libellé (rectificatif du 5 juillet 2007)	Rectificatif du 15 octobre 2009 Rectificatif du 6 décembre 2011
		4.4).)
4.9 Surdosage	Aucune donnée sur les conséquences d'un surdosage chez l'homme n'est disponible. • Les symptômes pourraient être : nausées, vomissements, douleurs gastriques, vertiges, somnolence et céphalées. • Traitement : si nécessaire, lavage gastrique, doses répétées de charbon, antiacides si nécessaire et autre traitement symptomatique.	Il n'existe aucune donnée sur les conséquences d'un surdosage chez l'homme. • Les symptômes pourraient être : nausées, vomissements, douleurs gastriques, vertiges, somnolence et céphalées. • Traitement : le cas échéant, lavage gastrique, administrations répétées de charbon. Si nécessaire, utilisation d'antiacides et d'autres traitements symptomatiques pour des complications telles que l'hypotension, l'insuffisance rénale, les convulsions, l'irritation gastro-intestinale, et la dépression respiratoire. • La diurèse forcée, la dialyse ou l'hémoperfusion peuvent ne pas parvenir à éliminer les AINS, du fait de leur forte liaison aux protéines plasmatiques et de leur important métabolisme.
5.3 Données de sécurité	Comme les autres AINS, l'acéclofénac est mal toléré chez l'animal d'expérience. De plus, les différences pharmacocinétiques entre les animaux et les hommes rendent difficiles l'évaluation du potentiel toxique de l'acéclofénac. Les études de toxicité effectuées avec les doses maximales tolérables chez le rat (espèce où l'acéclofénac est métabolisé en diclofénac) et chez le singe (espèce présentant une certaine exposition à l'acéclofénac) n'ont pas montré d'effets toxiques différents de ceux habituellement rencontrés avec les AINS. Les études de carcinogénicité chez la souris (dont l'exposition systémique à l'acéclofénac est inconnue) et chez le rat (chez qui l'acéclofénac est métabolisé en diclofénac) n'ont pas montré d'effet carcinogénique et les tests de génotoxicité effectués avec l'acéclofénac se sont révélés négatifs.	Comme les autres AINS, l'acéclofénac est mal toléré chez l'animal. De plus, les différences pharmacocinétiques entre les animaux et les hommes rendent difficiles l'évaluation du potentiel toxique de l'acéclofénac. L'organe cible principal est l'appareil gastro-intestinal. Cependant les études de toxicité effectuées avec les doses maximales tolérables chez le rat (espèce où l'acéclofénac est métabolisé en diclofénac) et chez le singe (espèce présentant une certaine exposition à l'acéclofénac) n'ont pas montré d'effets toxiques différents de ceux habituellement rencontrés avec les AINS. Les études animales n'ont pas montré de potentiel de tératogénèse chez les rats, bien que l'exposition systémique fût faible. Chez le lapin, le traitement par acéclofénac (10mg/kg/jour) a eu pour conséquence une série de changements morphologiques chez quelques fœtus. Les études de carcinogénicité chez la souris (dont l'exposition systémique à l'acéclofénac est inconnue) et chez le rat n'ont pas montré d'effet carcinogénique et les tests de génotoxicité effectués avec l'acéclofénac se sont révélés négatifs.