

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2016

Gel : diclofénac de diéthylamine
Comprimé enrobé : diclofénac potassique

VOLTARENE EMULGEL 1%, gel

1 flacon pressurisé de 100 ml (CIP : 34009 358 951 3 4)

1 tube aluminium verni de 50 g (CIP : 34009 328 869 7 5)

VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 359 411 2 1)

Laboratoire GSK SANTE GRAND PUBLIC SAS

Code ATC (2013)	Gel : M02AA15 (anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique) Comprimé enrobé : N02BG (Autres analgésiques et antipyrétiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>VOLTARENE EMULGEL, gel : « Tendinites des membres supérieurs et inférieurs. Œdèmes post-opératoires et post-traumatiques. Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des doigts et des genoux. »</p> <p>VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé : « Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (nationale) : VOLTARENE EMULGEL, gel : 09/07/1987 VOLTARENDOLO, comprimé enrobé : 05/02/2001
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	VOLTARENE EMULGEL, tube de 50 g : médicament non soumis à prescription VOLTARENE EMULGEL, flacon pressurisé et VOLTARENDOLO : Liste II
Classement ATC	VOLTARENE EMULGEL, gel : M Muscles et squelette M02 Topiques pour douleur articulaire et musculaire M02A Topiques pour douleur articulaire et musculaire M02AA Anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique M02AA15 Diclofénac VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé : N Système nerveux N02 Analgésiques N02B Autres analgésiques et antipyrétiques

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites par tacite reconduction sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/12/2010 (VOLTARENDOLO, VOLTARENE EMULGEL, flacon 100 ml). Renouvellement conjoint de VOLTARENE EMULGEL, tube 50 g.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 5 février 2014, la Commission a considéré que le SMR restait :

- VOLTARENE EMULGEL 1%, gel
 - modéré dans les tendinites des membres supérieurs et inférieurs,
 - faible dans les arthroses douloureuses des doigts et des genoux et les œdèmes post-opératoires et post-traumatiques
- VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé :
 - important dans le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles,
 - insuffisant dans la sous-population des patients présentant des facteurs de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

3.1.1 VOLTARENE EMULGEL 1%, gel

« Tendinites des membres supérieurs et inférieurs.
Œdèmes post-opératoires et post-traumatiques.
Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des doigts et des genoux. »

3.1.2 VOLTAREDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé

« Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. »

03.2 Posologie

3.2.1 VOLTARENE EMULGEL 1%, gel

Réservé à l'adulte.

Tendinites : 3 à 4 applications par jour.

Œdèmes post-opératoires et post-traumatiques (entorse...) : 2 à 4 applications par jour.

La dose administrée à chaque application est de l'ordre de 2,5 g de gel (soit 6 cm de gel environ).

Arthrose douloureuse des doigts et des genoux : 3 à 4 applications par jour.

La dose administrée à chaque application est de l'ordre de 4 g de gel (soit 10 cm de gel environ).

3.2.2 VOLTAREDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes.

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

1 comprimé, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures.

En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures.

Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 VOLTARENE EMULGEL 1%, gel

Le laboratoire a fourni une étude randomisée, en double aveugle, groupes parallèles, contrôlée versus placebo dans les douleurs cervicales aiguës banales¹ et 3 revues systématiques portant sur les AINS topiques^{2,3,4} qui ne remettent pas en cause les données connues d'efficacité.

4.1.2 VOLTAREDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/10/2009 au 30/09/2012), déjà examinées par la Commission le 5 février 2014.

¹ Predel HG, Giannetti B, Pabst H. Efficacy and safety of diclofenac 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Musculoskelet Disord. 2013 ;14 :250.

² Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub2.

³ Massey T, Derry S, Moore RA. Topical NSAIDs for acute pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub2.

⁴ Pattanittum P, Turner T, Green S, Buchbinger R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5:CD003686. doi: 10.1002/14651858.CD003686.pub2.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP de VOLTARENDOLO ont été réalisées concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » afin de tenir compte notamment du risque d'effet indésirable cardiovasculaire associé à la prise de diclofénac par voie orale, particulièrement à forte dose (150 mg/jour, c'est-à-dire supérieure à la posologie maximale de 75 mg par jour recommandée pour VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé) et lors d'administration prolongée (cf tableau en annexe).

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), VOLTARENE EMULGEL 1% a fait l'objet de 2 176 045 prescriptions. Cette spécialité est majoritairement prescrite dans les douleurs articulaires (11,7% des prescriptions) puis dans l'arthrose (7,6% des prescriptions).

VOLTARENDOLO 12,5 mg a fait l'objet de 33 315 prescriptions. Ce faible nombre n'en permet pas l'analyse.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 VOLTARENE EMULGEL 1%, gel

Les données acquises de la science sur les tendinites des membres supérieurs et inférieurs, œdèmes post-opératoires et post-traumatiques, arthrose douloureuse des doigts et des genoux et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

4.4.2 VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé⁵

Le diclofénac doit être prescrit à la plus petite dose efficace pour la durée la plus courte possible.

Compte-tenu :

- des données sur la tolérance cardio-vasculaire du diclofénac administré par voie systémique établissant le risque cardiovasculaire du diclofénac comme étant du même ordre que celui qui avait été observé avec les coxibs, lorsque ce traitement est prescrit au long cours, à dose maximale, et en particulier chez les patients à risque cardiovasculaire,
- 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 le diclofénac 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).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 février 2014, la place dans la stratégie thérapeutique de VOLTARENE EMULGEL 1% et de VOLTARENDOLO 12,5 mg n'a pas été modifiée.

⁵ HAS. Réévaluation du service médical rendu de l'ensemble des médicaments à base de diclofénac administrés par voie systémique. Avis de la Commission de la transparence en date du 05 février 2014.

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 5 février 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 VOLTARENE EMULGEL 1%

Tendinites des membres supérieurs et inférieurs

► Les tendinopathies recouvrent des pathologies différentes qui se traduisent, avec un degré de gravité variable, par une souffrance du tendon : de l'inflammation à la rupture. Elles ont pour localisation le genou, le coude, l'épaule et le pied. La tendinopathie simple se caractérise par une inflammation (souvent douloureuse) sans lésion du tendon. Une tendinopathie survient souvent à la suite d'un traumatisme ou d'une suractivité liée à la répétition des mouvements, accentuée par l'utilisation d'un matériel inadapté. Habituellement, la douleur, discrète au début, s'accroît pour rendre le mouvement difficile. Cette inflammation peut durer plusieurs semaines voire plusieurs mois. Les tendinopathies sont donc responsables d'une douleur et d'une gêne fonctionnelle plus ou moins marquée.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le traitement d'une tendinopathie est essentiellement médical.

Outre l'éviction et la correction des facteurs favorisants éventuels, on peut proposer des traitements locaux (AINS, infiltration de corticoïdes) et/ou systémiques selon la localisation et la sévérité de la tendinopathie.

La prise en charge chirurgicale est indiquée en cas de rupture tendineuse (rupture du tendon d'Achille, rotulien ou de l'épaule).

L'utilisation d'AINS est surtout justifiée au stade aigu.

Oedèmes post-opératoires et post-traumatiques

► Les œdèmes post-opératoires et post-traumatiques sont bénins en l'absence de lésion sous-jacente, notamment tendino-ligamentaire ou osseuse. Ils guérissent alors spontanément en quelques jours.

► Le traitement a pour but de réduire l'œdème.

► Les topiques à base d'AINS peuvent être employés pour réduire l'œdème et la douleur. Ils constituent une alternative aux traitements médicamenteux généraux.

Arthrose douloureuse des genoux et des doigts

► L'arthrose est une affection articulaire chronique caractérisée par une dégradation du cartilage. Elle peut entraîner les symptômes suivants : douleurs, raideur et handicap fonctionnel.

L'arthrose du genou est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et entraîne un handicap.

L'arthrose des doigts est le plus souvent asymptomatique. Dans certains cas, elle peut s'accompagner de douleur et entraîner un handicap.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► La prise en charge médicale des patients atteints de gonarthrose repose sur :

- des traitements non médicamenteux : réduction d'un excès de poids, rééducation fonctionnelle, utilisation de cannes...
- des traitements médicamenteux (dont les antalgiques) lors des phases douloureuses.

Le paracétamol est l'antalgique de premier choix et, s'il est efficace, le médicament à privilégier au long cours.

Les AINS oraux sont employés en seconde intention (échec du paracétamol), pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace.

La place du VOLTARENE EMULGEL 1%, gel dans la prise en charge de la gonarthrose, comme c'est celle de tous les AINS topiques, est difficile à établir car aucune étude n'a comparé l'efficacité des formes topiques et orales d'un même AINS dans cette indication.

Dans l'arthrose digitale, les AINS topiques sont à utiliser en première ou seconde intention lors des poussées douloureuses éventuelles. Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Le rapport efficacité/effets indésirables par ces spécialités est moyen dans l'ensemble des indications.

5.1.2 VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé

- La douleur et les états fébriles entraînent une dégradation de la qualité de vie.
- Cette spécialité, utilisée en cures de courte durée, entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen, en raison d'une possible augmentation du risque cardiovasculaire chez certains patients.
- Comme les autres AINS, cette spécialité doit être réservée aux poussées douloureuses et être prescrite à la posologie minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible. Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des douleurs et des états fébriles relevant d'un traitement par AINS des patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par

- **VOLTARENE EMULGEL 1%, gel reste :**
 - modéré dans les tendinites des membres supérieurs et inférieurs,
 - faible dans les arthroses douloureuses des doigts et des genoux et les œdèmes post-opératoires et post-traumatiques
- **VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé reste :**
 - important dans le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
 - insuffisant dans la sous-population des patients présentant des facteurs de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire.

05.2 Recommandations de la Commission

5.2.1 VOLTARENE EMULGEL 1%, gel

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.

5.2.2 VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé

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 à l'exception de la sous-population des patients présentant des facteurs de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire.

► Taux de remboursement proposé :

- VOLTARENE EMULGEL 1%, gel : 30%
- VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé : 65%

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,
- aux génériques de VOLTARENE EMULGEL 1%.

Annexe : tableau comparatif du RCP de VOLTARENDOLO

RCP en vigueur lors du précédent examen par la Commission	RCP actuel (12/01/2016)
4. DONNEES CLINIQUES	
4.2. Posologie et mode d'administration	
<p><u>Mode d'administration</u> :</p> <p>Voie orale.</p> <p>Les comprimés sont à avaler entiers avec un verre d'eau.</p> <p>Posologie :</p> <p>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 4.4).</p> <p>RESERVE A L'ADULTE (plus de 15 ans).</p> <p>1 comprimé, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures.</p> <p>En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures.</p> <p>Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour.</p>	<p><u>Mode d'administration</u> :</p> <p>Voie orale.</p> <p>Les comprimés sont à avaler entiers avec un verre d'eau.</p> <p>Posologie :</p> <p>Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.4).</p> <p>RESERVE A L'ADULTE (plus de 15 ans).</p> <p>1 comprimé, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures.</p> <p>En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures.</p> <p>Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour.</p>
4.3. Contre-indications	
<p>Ce médicament est contre-indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), • antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de diclofénac ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique, • hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, • antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, • ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), • insuffisance hépato-cellulaire sévère, • insuffisance rénale sévère, 	<p>Ce médicament est contre-indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), • antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de diclofénac ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique, • hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, • antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, • ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), • insuffisance hépato-cellulaire sévère, • insuffisance rénale sévère,

RCP en vigueur lors du précédent examen par la Commission	RCP actuel (12/01/2016)
<ul style="list-style-type: none"> insuffisance cardiaque sévère, enfants de moins de 15 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> insuffisance cardiaque <u>congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.</u> enfants de moins de 15 ans.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
<p><u>Mises en garde</u></p> <p>L'utilisation concomitante de VOLTAREDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.</p> <p>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 rubrique « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).</p> <p><u>Sujets asthmatiques</u> Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Sujets âgés</u> Les sujets âgés présentant un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).</p> <p><u>Effets gastro-intestinaux</u> Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS incluant le diclofénac, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.</p> <p>Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible.</p>	<p><u>Mises en garde</u></p> <p>L'utilisation concomitante de VOLTAREDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.</p> <p>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 rubrique « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).</p> <p><u>Sujets asthmatiques</u> Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Sujets âgés</u> Les sujets âgés présentant un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).</p> <p><u>Effets gastro-intestinaux</u> Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS incluant le diclofénac, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.</p> <p>Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible.</p>

RCP en vigueur lors du précédent examen par la Commission	RCP actuel (12/01/2016)
<p>Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).</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 administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).</p> <p>En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé, le traitement doit être arrêté.</p> <p>Le diclofénac doit être administré avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladie gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u></p> <p>Une surveillance adéquate et des recommandations 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</p>	<p>Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).</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 administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).</p> <p>En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé, le traitement doit être arrêté.</p> <p>Le diclofénac doit être administré avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladie gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u> Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs. Les risques cardiovasculaires associés à la prise du diclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement.</p> <p>Une surveillance adéquate et des recommandations 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</p>

RCP en vigueur lors du précédent examen par la Commission	RCP actuel (12/01/2016)
<p>rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p>Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du diclofénac, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (150 mg par jour, c'est-à-dire supérieure à la posologie maximale de 75 mg par jour recommandée pour VOLTAREDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé) et pendant une longue durée de traitement peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).</p> <p>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 diclofénac qu'après un examen attentif.</p> <p>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).</p> <p><u>Effets cutanés</u> Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été rarement rapportées lors de 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, pendant le premier mois de traitement. VOLTAREDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé, devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p><u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u> Les AINS incluant le diclofénac, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.</p> <p>En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une</p>	<p>rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p><u>Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour, c'est-à-dire supérieure à la posologie maximale de 75 mg par jour recommandée pour VOLTAREDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé) et lors d'administration prolongée. (voir rubriques 4.3 et 4.8).</u></p> <p>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 diclofénac qu'après un examen attentif.</p> <p><u>Effets cutanés</u> Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été rarement rapportées lors de 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, pendant le premier mois de traitement. VOLTAREDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé, devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p><u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u> Les AINS incluant le diclofénac, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.</p> <p>En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sujets âgés, • médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5), • hypovolémie quelle qu'en soit la cause,

RCP en vigueur lors du précédent examen par la Commission	RCP actuel (12/01/2016)
<p>surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sujets âgés, • médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5), • hypovolémie quelle qu'en soit la cause, • insuffisance cardiaque, • insuffisance rénale chronique, • syndrome néphrotique, • néphropathie lupique, • cirrhose hépatique décompensée. <p><u>Rétention hydro-sodée</u> Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Hyperkaliémie</u> Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).</p> <p>Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.</p> <p>La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoire, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Effets hépatiques</u> Comme avec la plupart des AINS, on peut observer une augmentation du taux d'une ou plusieurs enzymes hépatiques. Interrompre le traitement lors d'anomalies persistantes ou d'aggravation de la fonction hépatique, lors de signes cliniques d'hépatopathie ou d'autres manifestations (éosinophilie, éruption cutanée...).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • insuffisance cardiaque, • insuffisance rénale chronique, • syndrome néphrotique, • néphropathie lupique, • cirrhose hépatique décompensée. <p><u>Rétention hydro-sodée</u> Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Hyperkaliémie</u> Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).</p> <p>Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.</p> <p>La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoire, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Effets hépatiques</u> Comme avec la plupart des AINS, on peut observer une augmentation du taux d'une ou plusieurs enzymes hépatiques. Interrompre le traitement lors d'anomalies persistantes ou d'aggravation de la fonction hépatique, lors de signes cliniques d'hépatopathie ou d'autres manifestations (éosinophilie, éruption cutanée...).</p> <p><u>Précaution particulières d'emploi</u> Le diclofénac, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.</p>

RCP en vigueur lors du précédent examen par la Commission	RCP actuel (12/01/2016)
<p>Précaution particulières d'emploi</p> <p>Le diclofénac, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.</p> <p>Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.</p> <p>Le diclofénac existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>	<p>Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.</p> <p>Le diclofénac existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p>	
<p>Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du diclofénac, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (150 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérate, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.</p>	<p><u>Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée. (voir rubriques 4.3 et 4.4).</u></p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérate, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.</p> <p>Effets cardiovasculaires : Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p>Effets gastro-intestinaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquents : en début de traitement, nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, douleurs épigastriques, dyspepsie, anorexie,

RCP en vigueur lors du précédent examen par la Commission	RCP actuel (12/01/2016)
<p><u>Effets cardiovasculaires :</u> Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p><u>Effets gastro-intestinaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquents : en début de traitement, nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, douleurs épigastriques, dyspepsie, anorexie, éructations. • Rares : ulcère gastro-duodéal, perforation ou hémorragie digestive. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée. • Cas isolés : affections abdominales basses telles que recto-colite hémorragique non spécifique, exacerbation de maladie de Crohn. Ont été signalés des pancréatites, des cas de constipation. <p><u>Effets cutanés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cas isolés : chutes de cheveux, réactions de photosensibilisation. • Très rarement des réactions bulleuses (Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées. <p><u>Réactions d'hypersensibilité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatologiques : éruption cutanée, urticaire, eczéma. • Respiratoires : bronchospasme, pneumopathie d'hypersensibilité. • Autres : cas isolés de vascularite y compris purpura allergique, d'hypotension. • Générales : très rares réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes notamment chez les sujets présentant une allergie à l'acide acétylsalicylique. <p><u>Effets sur le système nerveux central :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquents : céphalées, étourdissements ou vertiges. • Rarement : somnolence. • Cas isolés : convulsions, méningite aseptique. Ont été rapportés des troubles de type insomnie, irritabilité, asthénie, tremblements. • Cas isolés de troubles sensoriels : paresthésies, troubles visuels (flou visuel, diplopie), bourdonnements d'oreilles. <p><u>Effets sur le rein :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, hyperkaliémie (voir rubrique 4.4 et 4.5). 	<p>éructations.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rares : ulcère gastro-duodéal, perforation ou hémorragie digestive. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée. • Cas isolés : affections abdominales basses telles que recto-colite hémorragique non spécifique, exacerbation de maladie de Crohn. Ont été signalés des pancréatites, des cas de constipation. <p><u>Effets cutanés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cas isolés : chutes de cheveux, réactions de photosensibilisation. • Très rarement des réactions bulleuses (Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées. <p><u>Réactions d'hypersensibilité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatologiques : éruption cutanée, urticaire, eczéma. • Respiratoires : bronchospasme, pneumopathie d'hypersensibilité. • Autres : cas isolés de vascularite y compris purpura allergique, d'hypotension. • Générales : très rares réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes notamment chez les sujets présentant une allergie à l'acide acétylsalicylique. <p><u>Effets sur le système nerveux central :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquents : céphalées, étourdissements ou vertiges. • Rarement : somnolence. • Cas isolés : convulsions, méningite aseptique. Ont été rapportés des troubles de type insomnie, irritabilité, asthénie, tremblements. • Cas isolés de troubles sensoriels : paresthésies, troubles visuels (flou visuel, diplopie), bourdonnements d'oreilles. <p><u>Effets sur le rein :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, hyperkaliémie (voir rubrique 4.4 et 4.5). • Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4) • Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : cas isolés de néphrites interstitielles, syndrome néphrotique, de nécrose tubulaire aiguë, de nécrose papillaire ont été rapportés. <p><u>Effets sur le foie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquents : augmentation des transaminases sériques.

RCP en vigueur lors du précédent examen par la Commission	RCP actuel (12/01/2016)
<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4) • Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : cas isolés de néphrites interstitielles, syndrome néphrotique, de nécrose tubulaire aiguë, de nécrose papillaire ont été rapportés. <p>Effets sur le foie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquents : augmentation des transaminases sériques. • Rare : hépatite avec ou sans ictère. • Cas isolés : hépatites fulminantes. <p>Effets sur le sang : Très rarement : leucopénie, agranulocytose, thrombopénie avec ou sans purpura, aplasie médullaire, anémie hémolytique.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rare : hépatite avec ou sans ictère. • Cas isolés : hépatites fulminantes. <p>Effets sur le sang : Très rarement : leucopénie, agranulocytose, thrombopénie avec ou sans purpura, aplasie médullaire, anémie hémolytique.</p>