

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 mai 2019

acéclofénac

CARTREX 100 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 345 665 7 8)

Laboratoire ALMIRALL SAS

Code ATC	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	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 17 décembre 1997	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	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

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 25/06/2013.

Dans son dernier avis de réévaluation du 04/11/2015, la Commission a estimé que les conclusions de son avis précédent du 20/02/2013 devaient être modifiées et a considéré que le SMR de CARTREX :

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

Le laboratoire sollicite le renouvellement dans les mêmes conditions.

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

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01 avril 2014 au 31 mars 2017).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications consécutives à l'évaluation d'un PSUR en 2012 et à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque du diclofénac de 2014 ont été validées par l'ANSM en octobre 2018. Pour rappel¹, ces données prennent en compte le fait que l'acéclofénac structurellement apparenté au diclofénac est métabolisé en diclofénac. Un nombre important de données cliniques et épidémiologiques indiquent une augmentation constante du risque d'événements 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 (cf. rubrique Annexe).

► Ces données ont été prises en compte lors de la dernière évaluation par la Commission. Dans ce présent avis, elles ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité CARTREX est estimé à 514 707 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^{2,3,4,5}. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 4 novembre 2015, la place de CARTREX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Avis de la commission de la Transparence du 4 novembre 2015. Réévaluation du Service Médical Rendu de la spécialité CARTREX.

² Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

³ Van der Heijde D et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76:978-991.

⁴ Société Française de Rhumatologie (SFR). Rhumatologie : la SFR présente ses premières recommandations sur les traitements de l'arthrose du genou. APMnews. Dépêche du 11/12/2018.

⁵ ANSM. Rappel du bon usage du diclofenac après la publication d'une nouvelle étude relative au risque cardiovasculaire. Rappel du bon usage du diclofenac après la publication d'une nouvelle étude relative au risque cardiovasculaire. 26/09/2018 - Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-du-bon-usage-du-diclofenac-apres-la-publication-d-une-nouvelle-etude-relative-au-risque-cardiovasculaire>

Pour rappel, la spécialité CARTREX 100 mg, comprimé pelliculé, à base d'acéclofénac, est un médicament de première ou deuxième intention. La durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées.

De plus, compte-tenu des données ayant établi que le risque cardiovasculaire de l'acéclofénac est du même ordre que celui du diclofénac et 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 cardiovasculaire, la spécialité CARTREX n'a pas de place chez les patients ayant 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 4 novembre 2015 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.
- ▶ 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.
- ▶ CARTREX, comme tous les AINS, est un médicament de première ou de deuxième intention. Cette spécialité n'a pas de place chez les patients ayant 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,
- reste insuffisant dans la sous-population de patients ayant des facteurs de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire.

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 le traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, hormis chez les patients ayant des facteurs de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement et les recommandations de bon usage des AINS qui préconisent d'utiliser la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible.

06 ANNEXES

	RCP du 06/12/2011	RCP actuel (ampliation du 12 octobre 2018)
4.3. Contre-indications	L'acéclofénac est contre-indiqué dans les situations suivantes : - 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, - Patients chez qui la prise d'aspirine ou autres AINS peut déclencher crise d'asthme, bronchospasme, rhinite aiguë ou urticaire, - Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), - Hémorragie digestive ou de toute autre nature, - Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, Insuffisance cardiaque sévère, - Insuffisances hépatique ou rénale sévères, - Au cours des trois derniers mois de la grossesse (voir rubrique 4.6).	L'acéclofénac est contre-indiqué dans les situations suivantes : - 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, - Patients chez qui la prise d'aspirine ou autres AINS peut déclencher crise d'asthme, bronchospasme, rhinite aiguë ou urticaire, - Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), - Hémorragie digestive ou de toute autre nature, - Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, - Insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale, - Insuffisances hépatique ou rénale sévères, - Au cours des trois derniers mois de la grossesse (voir rubrique 4.6).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions 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 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	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). <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

	RCP du 06/12/2011	RCP actuel (ampliation du 12 octobre 2018)
	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 tout 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 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 doivent 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).	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 systémique, 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. En raison d'un risque d'aggravation de la pathologie, les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance médicale chez les malades présentant des symptômes révélateurs d'un trouble gastro-intestinal qui peut concerner aussi bien le tractus digestif supérieur qu'inférieur, des antécédents d'ulcération gastro-intestinale, de saignement ou de perforation, 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 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. 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. <u>Effets sur la fonction rénale</u> 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

	RCP du 06/12/2011	RCP actuel (ampliation du 12 octobre 2018)
	<u>Effet hépatique et rénal</u> 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 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. <u>Hématologie</u> L'acéclofénac peut réversiblement inhiber l'agrégation plaquettaire (voir rubrique 4.5).	cause risquant d'engendrer une hypovolémie, et les sujets âgés. 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. 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. <u>Effets sur la fonction hépatique</u> Une surveillance médicale étroite est nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée. 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. <u>Hypersensibilité et réactions cutanées</u> Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, incluant les 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 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. <u>Hématologie</u> L'acéclofénac peut réversiblement inhiber l'agrégation plaquettaire (voir rubrique 4.5). <u>Troubles respiratoires</u>

	RCP du 06/12/2011	RCP actuel (ampliation du 12 octobre 2018)
	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 <u>de la coagulation</u> 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.	La prudence s'impose chez les patients souffrant ou ayant un antécédent d'asthme bronchique, les AINS pouvant induire des bronchospasmes chez ces patients. 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. <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. <u>Fertilité</u> L'utilisation de Cartrex peut altérer la fertilité (voir rubrique 4.6).
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 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: - troubles rénaux et urinaires, néphrites interstitielles, - des réactions bulleuses comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, 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 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 classes très rares (<1/10 000) rapportés avec les AINS - troubles rénaux et urinaires, néphrites interstitielles, - des réactions bulleuses comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell. 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 : très fréquent (≥1/10), fréquent (>1/100, <1/10), peu fréquent (>1/1000,

	RCP du 06/12/2011					RCP actuel (ampliation du 12 octobre 2018)				
						<1/100), rare (>1/10 000, <1/1000), très rare (<1/10 000).				
	<u>Classification MedDRa</u>	<u>Fréquent</u> >1/100, <1/10	<u>Peu fréquent</u> >1/1000, <1/100	<u>Rare</u> >1/10000, <1/1000	<u>Très rare</u> <1/10000	<u>Classification MedDRa</u>	<u>Fréquent</u> >1/100, <1/10	<u>Peu fréquent</u> >1/1000, <1/100	<u>Rare</u> >1/10000, <1/1000	<u>Très rare</u> <1/10000
	<u>Système sanguin et lymphatique</u>			Anémie	Myélosuppression, granulocytopénie, thrombopénie, anémie hémolytique	<u>Système sanguin et lymphatique</u>			Anémie	Myélosuppression, granulocytopénie, thrombopénie, anémie hémolytique
	<u>Système immunitaire</u>			Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité		<u>Système immunitaire</u>			Réactions anaphylactiques (incluant choc anaphylactique), hypersensibilité	
	<u>Métabolisme et nutrition</u>				Hyperkaliémie	<u>Métabolisme et nutrition</u>				Hyperkaliémie
	<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 labyrinthique</u>				Vertiges, acouphènes	<u>Système auditif et labyrinthique</u>				Vertiges, acouphènes
	<u>Système cardiaque</u>			Insuffisance cardiaque	Palpitations	<u>Système cardiaque</u>			Insuffisance cardiaque	Palpitations
	<u>Système vasculaire</u>			Hypertension, aggravation de	Bouffées vasomotrices, bouffées de	<u>Système vasculaire</u>			Hypertension, aggravation de	Bouffées vasomotrices, bouffées de

	RCP du 06/12/2011					RCP actuel (ampliation du 12 octobre 2018)				
				l'hypertension	chaleur, vascularite				l'hypertension	chaleur, vascularite
	<u>Système respiratoire, thorax et médiastin</u>			Dyspnée	Bronchospasme	<u>Système respiratoire, thorax et médiastin</u>			Dyspnée	Bronchospasme
	<u>Système gastro-intestinal</u>	Dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhées	Flatulences, gastrites, constipation, vomissements, ulcération buccale	Mélena, ulcérations gastro-intestinales, diarrhée hémorragique, hémorragie gastro-intestinale	Stomatite, hématomés, ulcère gastrique	<u>Système gastro-intestinal</u>	Dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhées	Flatulences, gastrites, constipation, vomissements, ulcération buccale	Mélena, ulcérations gastro-intestinales, diarrhée hémorragique, hémorragie gastro-intestinale	Stomatite, hématomés, ulcère gastrique, pancréatite, perforation intestinale, exacerbation d'une maladie de Crohn et de colite ulcéreuse
	<u>Système hépato-biliaire</u>	Elévation des enzymes hépatiques			Lésion hépatique (incluant hépatite); Elévation des phosphatases alcalines.	<u>Système hépato-biliaire</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 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 général</u>				Œdème, fatigue, crampes dans les jambes
	<u>Investigations</u>				Prise de poids	<u>Investigations</u>				Prise de poids
	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.									

	RCP du 06/12/2011	RCP actuel (ampliation du 12 octobre 2018)
	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 (voir rubrique 4.4)).	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'événements 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 (voir rubriques 4.3 et 4.4 pour les Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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: www.ansm.sante.fr.