

INFORMATION DESTINÉE AU PERSONNEL DE SANTÉ

GROFENAC[®] ampoules

Composition

Principe actif : diclofenacum natricum

Excipients : mannitol, propylène glycol, anti-oxydant : metabisulfite de sodium (E231) 9,0mg

Conservateur : alcool benzylique 120mg, soluté aqueux à usage injectable pour 3ml

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

1 ampoule (3 ml) contient : diclofenac de sodium = 75mg

Indications / Possibilités d’emploi en injection intramusculaire :

Exacerbation des formes rhumatismales inflammatoires ou dégénératives : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthrose, arthrose vertébrale, syndromes douloureux vertébraux, rhumatisme extra-articulaire.

Crises aiguës de goutte.

Coliques néphrétiques et coliques hépatiques.

Etats inflammatoires et gonflements douloureux suite à des traumatismes et des interventions chirurgicales.

Migraines sévères.

Posologie/Mode d’emploi

La recommandation générale est d’adapter individuellement la dose et d’administrer la dose efficace minimale sur la durée la plus courte possible.

Adultes

Le traitement par solution injectable Grofenac ne devrait pas excéder deux jours et peut se poursuivre ensuite, si nécessaire, par la prise de comprimés enrobés ou de suppositoires Grofenac.

Injection intramusculaire

Pour éviter des lésions nerveuses ou tissulaires à l’endroit de l’injection, les instructions suivantes doivent être respectées lors de l’administration intramusculaire.

La posologie est en général d’une ampoule de 75mg/), injectée dans les masses musculaires profondes des quadrants supérieurs externes de la fesse. Dans des cas sévères (par exemple coliques), on peut exceptionnellement également administrer deux injections (l’une du côté droit, l’autre du côté gauche) de 75 mg par jour, séparées par un délai de quelques heures.

Il existe également la possibilité d’associer l’injection d’une ampoule de 75 mg à d’autres présentations de Grofenac (par exemple comprimés enrobés, suppositoires) jusqu’à une posologie quotidienne maximale de 150 mg.

Concernant l’utilisation en cas de migraine, les expériences cliniques se limitent à la procédure suivante : Débuter le traitement aussi vite que possible par 1 ampoule de 75 mg, et poursuivre si nécessaire avec des suppositoires à une posologie maximale de 100 mg le même jour. Le premier jour, la dose totale ne doit pas dépasser 175 mg. Il n’existe aucune donnée relative à l’utilisation du Grofenac en cas de migraine avec une durée de traitement supérieure à un jour. S’il est nécessaire de poursuivre le traitement le lendemain, la dose quotidienne maximale doit être limitée à 150 mg (sous la forme de suppositoires et divisée en doses simples).

Enfants et jeunes adolescents

En raison de sa teneur élevée en substance active, la solution injectable Grofenac ne convient pas aux enfants et aux jeunes adolescents.

Contre-indications

Allergie connue au principe actif ou aux adjuvants selon la composition. Anamnèse de maladies allergiques (telles que bronchospasme, rhinite aiguë, polytypes de la muqueuse nasale, urticaire) consécutives à la prise d’acide acétylsalicylique ou d’autres anti-rhumatismaux non-stéroïdiens (AINS). Au cours du dernier trimestre de grossesse (cf. « Grossesse/Allaitement »). Ulcère intestinal et/ou duodénal actif, hémorragies gastro-intestinales ou perforation.

Maladies intestinales inflammatoires comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique.

Insuffisance cardiaque sévère (NYHA III-IV).

Dysfonctionnement hépatique grave (score C Child-Pugh) (cirrhose du foie et ascite).

Insuffisance rénale moyenne et grave (clairance de la créatinine <50 ml/min), hypovolémie ou déshydratation.

Les patients présentant un risque élevé de saignement postopératoire, anti-coagulation, hémostase incomplète, des troubles hématopoïétiques ou des hémorragies cérébrovasculaires.

Traitement de douleurs consécutives à un pontage coronarien (voir utilisation d’une machine cœur-poumons)

Enfants de moins de 14 ans.

Mises en garde et mesures de précaution

Mise en garde générale pour l’utilisation d’anti-rhumatismaux non-stéroïdiens systémiques

Des ulcérations gastro-intestinales, des hémorragies ou des perforations peuvent aussi survenir à tout moment pendant le traitement par des antirhumatismaux non-stéroïdiens (AINS), sélectifs de la COX-2 ou non, sans symptômes prémonitoires ni indications dans l’anamnèse. Pour réduire ce risque, il convient d’administrer la dose efficace minimale sur une durée de traitement la plus courte possible.

Mises en garde :

Pour certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2, des études contrôlées contre placebo ont montré un risque accru de complications thrombotiques, cardio- et cérébrovasculaires. On ignore encore si ce risque est directement corrélé à la sélectivité de la COX-1/COX-2 des divers AINS. Aucune donnée clinique comparable n’existant à l’heure actuelle pour le diclofenac à une posologie maximale et pour un traitement au long cours, on ne peut exclure une augmentation similaire du risque. Jusqu’à l’obtention des données correspondantes, le diclofenac ne doit être utilisé qu’en pesant soigneusement le rapport bénéfice-risque, en cas de coronaropathie cliniquement confirmée, d’affections cérébrovasculaires, de maladie occlusive artérielle périphérique ou chez des patients présentant des facteurs de risque importants (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme). Pour réduire ce risque, il convient d’administrer la dose efficace minimale sur une durée de traitement la plus courte possible.

Les effets rénaux des AINS englobent la rétention hydrique avec œdèmes et/ou une hypertension artérielle. En conséquence, il convient d’utiliser avec prudence le diclofenac de sodium chez les patients souffrant d’une altération de la fonction cardiaque et d’autres affections prédisposant à la rétention hydrique. De même, la prudence est de mise chez les patients prenant simultanément des diurétiques ou des inhibiteurs ACE ainsi qu’en cas de risque accru d’hypovolémie.

Chez les personnes âgées, les conséquences sont généralement plus graves. Si des hémorragies ou des ulcérations gastro-intestinales apparaissent chez des patients sous Grofenac, le médicament doit être interrompu.

Des réactions cutanées graves parfois fatales telles que la dermatite exfoliante, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique ont été très rarement rapportées en lien avec l’utilisation d’AINS, dont le Grofenac (cf. « Effets indésirables »). Le risque pour les patients semble être le plus important en début de traitement. La réaction survient majoritairement au cours du premier mois de traitement. Aux premiers signes d’éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou autres signes d’hypersensibilité, il convient d’arrêter le Grofenac.

Comme d’autres AINS, le diclofenac, même sans exposition antérieure, peut dans de rares cas provoquer des réactions allergiques, dont des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes.

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, le Grofenac peut – comme d’autres AINS – masquer les signes et les symptômes d’une infection.

Mesures de précaution

Généralités

L’utilisation simultanée de Grofenac et d’AINS systémiques comme les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 doit être évitée car il n’existe pas d’indications d’une utilité synergique, par contre il existe un potentiel d’effets indésirables supplémentaires.

Pour des raisons médicales de principe, la prudence est de mise chez les patients

âgés. Chez les personnes âgées infirmes ou similaires et de faible poids surtout, il est recommandé d’utiliser la dose minimale efficace.

De même, le metabisulfite de sodium contenu dans les ampoules peut, dans de rares cas, déclencher des réactions d’hypersensibilité.

Asthme préexistant

Chez les patients asthmatiques, souffrant de rhinite allergique saisonnière, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d’infections chroniques des voies respiratoires (particulièrement quand elles sont associées à des symptômes allergiques de type rhinite), des réactions aux AINS telles que des exacerbations de l’asthme (intolérance aux analgésiques/asthme allergique), œdème de Quincke ou urticaire, sont plus fréquentes que chez les autres patients. En conséquence, la plus grande précaution est de mise chez ces patients (préparation à un cas d’urgence). Ceci vaut aussi pour les patients qui réagissent par exemple de façon allergique à d’autres substances par une éruption cutanée, un prurit ou un urticaire.

Il convient de procéder avec prudence si le Grofenac est administré par voie parentérale aux patients souffrant de bronchite asthmatique car ils peuvent renforcer les symptômes.

Effets gastro-intestinaux

Comme pour tous les AINS, une stricte surveillance médicale et une prudence particulière s’imposent lors de la prescription de Grofenac aux patients présentant des symptômes de troubles gastro-intestinaux (GI) ou dont l’anamnèse indique une ulcération gastrique ou intestinale, des hémorragies ou une perforation (cf. « Effets indésirables »). Le risque d’hémorragies GI est supérieur en cas de posologie plus élevée des AINS et également chez les patients ayant un ulcère, particulièrement en cas de complications supplémentaires d’hémorragies ou de perforation ainsi que chez des patients âgés.

Pour réduire le risque de toxicité GI chez les patients ayant un antécédent d’ulcère, particulièrement en cas de complications supplémentaires d’hémorragies ou de perforation, et chez les patients âgés, le traitement doit commencer et être maintenu à la dose efficace minimale.

Le traitement combiné avec des substances protectrices (par exemple inhibiteurs de la pompe à protons ou misoprostol) doit être pris en considération pour ces patients ainsi que pour ceux devant prendre simultanément des médicaments contenant des dosages inférieurs d’acide acétylsalicylique (ACS) ou d’autres médicaments augmentant potentiellement le risque de troubles gastro-intestinaux.

Les patients ayant des antécédents de toxicité GI, particulièrement les patients âgés, doivent signaler tous les symptômes abdominaux inhabituels (particulièrement les hémorragies gastro-intestinales). La prudence est de mise chez les patients prenant simultanément des médicaments pouvant augmenter le risque d’ulcération ou de saignement, par exemple les corticostéroïdes systémiques, anticoagulants, anti-thrombotiques ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (cf. « Interactions »).

Effets hépatiques

Une surveillance médicale stricte est nécessaire en cas d’administration du Grofenac à des patients présentant une insuffisance hépatique car ceci peut aggraver leur pathologie (cf. « Effets indésirables »).

Comme avec d’autres AINS, la valeur d’une ou plusieurs enzymes hépatiques peut augmenter durant le traitement. Cette augmentation a été très fréquemment observée sous diclofenac dans des études cliniques (chez environ 15% des patients) mais elle est très rarement accompagnée de symptômes cliniques. Dans la majorité des cas, l’augmentation ne dépasse pas le seuil acceptable. On a souvent observé (chez 2,5% des augmentations modérées (≥3× la limite normale supérieure) tandis que l’incidence des augmentations sensibles (≥8× la limite normale supérieure) demeurent situées autour de 1%. Les études cliniques susmentionnées ont montré dans 0,5% des cas des lésions hépatiques cliniquement avérées en plus de l’augmentation des enzymes hépatiques. Les augmentations des enzymes ont été généralement réversibles après l’arrêt du médicament.

Effets rénaux

En raison de la fonction importante des prostaglandines dans le maintien de l’irrigation rénale, une thérapie au long cours par AINS à haute dose entraîne souvent (1-10%) des œdèmes et une hypertension.

Une prudence toute particulière est nécessaire chez les patients insuffisants

cardiaques ou rénaux, en cas d’antécédents d’hypertonie, chez les patients âgés, chez les patients traités simultanément par des diurétiques ou des médicaments pouvant considérablement altérer la fonction rénale ainsi que chez les patients présentant une déshydratation extracellulaire marquée, quelle qu’en soit origine, par exemple avant ou après une intervention chirurgicale importante (cf. « Contre-indications »). La mesure de précaution recommandée consiste à surveiller la fonction rénale lorsque le Grofenac est utilisé dans de tels cas. Après l’arrêt de la thérapie, le patient revient généralement à son état antérieur.

Effets hématologiques

Pendant un traitement au long cours par le Grofenac, des contrôles sanguins sont recommandés comme avec les autres AINS. Comme d’autres AINS, le Grofenac peut inhiber de manière transitoire l’agrégation des thrombocytes. Les patients souffrant d’un trouble de la coagulation doivent être rigoureusement surveillés.

Interactions

Les interactions suivantes ont pu être observées sous administration de la solution injectable Grofenac et/ou d’autres formes pharmaceutiques du diclofenac.

Lithium

En cas d’utilisation simultanée, le diclofenac peut augmenter la concentration plasmatique du lithium. Un contrôle de la concentration sérique de lithium est recommandé.

Digoxine

En cas d’utilisation simultanée, le diclofenac peut augmenter la concentration plasmatique de digoxine. Un contrôle de la concentration sérique de digoxine est recommandé.

Diurétiques et anti-hypertoniques

Comme c’est le cas pour d’autres AINS, l’utilisation simultanée de diclofenac avec des diurétiques ou des anti-hypertoniques (par exemple bêta-bloquants, inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (ACE)) peut provoquer une diminution de leurs effets anti-hypertoniques. En conséquence, il convient d’utiliser avec prudence une telle combinaison et de contrôler régulièrement la tension artérielle, particulièrement chez les personnes âgées. Les patients doivent être hydratés de manière adaptée et il convient de contrôler régulièrement la fonction hépatique, après le début du traitement combiné, puis ensuite, particulièrement en cas de prise de diurétiques et d’inhibiteurs ACE car ces derniers exposent à un risque accru de néphrotoxicité. Le traitement simultané par des médicaments hyperkaliémiques peut provoquer une augmentation de la concentration sérique de potassium qui doit être en conséquence fréquemment contrôlée (cf. « Mises en garde et mesures de précaution »).

Autres AINS et corticostéroïdes

La co-administration de diclofenac et d’autres AINS systémiques ou de corticostéroïdes peut augmenter la fréquence d’effets gastro-intestinaux indésirables (cf. « Mises en garde et mesures de précaution »).

Anticoagulants et anti-thrombotiques

La prudence s’impose car leur co-administration peut augmenter le risque d’hémorragie (cf. « Mises en garde et mesures de précaution »). Bien que les études cliniques n’indiquent pas que le diclofenac influence l’effet des anticoagulants, des cas isolés de risque accru d’hémorragie lors d’emploi concomitant de diclofenac et d’anticoagulants ont été rapportés. C’est pourquoi une surveillance étroite est recommandée dans de tels cas.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI)

L’administration concomitante d’AINS systémiques et de SSRI peut accroître le risque d’hémorragies gastro-intestinales (cf. « Mises en garde et mesures de précaution »).

Antidiabétiques

Des essais cliniques ont montré que le diclofenac peut être administré conjointement avec des antidiabétiques oraux sans modifier leur effet clinique. Cependant, des cas isolés d’effets hypoglycémians et hyperglycémians après administration du diclofenac ont été rapportés, rendant nécessaire une modification de la posologie des antidiabétiques. Pour cette raison, par mesure de précaution, il est recommandé de contrôler la glycémie pendant le traitement combiné.

Méthotrexate

La prudence s’impose lorsque des AINS sont administrés moins de 24 h avant ou après un traitement au méthotrexate, car la concentration sanguine et la toxicité du méthotrexate peuvent augmenter.

Ciclosporine

Comme les autres AINS, le diclofenac peut augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine en raison de ses effets sur les prostaglandines rénales. En conséquence, il doit être administré en quantités inférieures chez les patients qui prennent de la ciclosporine.

Antibiotiques du groupe des quinolones

Des cas isolés de convulsions qui pourraient être dues à l’association d’AINS et de quinolones ont été rapportés.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

On ne dispose d’aucune étude portant sur l’utilisation du diclofenac chez la femme enceinte.

Des expérimentations animales n’ont révélé aucune toxicité directe ni indirecte ayant une incidence sur la grossesse, le développement fœtal, la naissance et/ou le développement post-natal. (cf. « Données précliniques »).

1^{er} et 2^{ème} trimestre : Pendant le premier et le deuxième trimestre, la solution injectable Grofenac ne doit être administrée qu’en cas d’indication impérative et uniquement à la dose minimale efficace.

3^{ème} trimestre : Comme pour les autres AINS, en raison d’un risque éventuel de fermeture prématurée du canal artériel et/ou d’une inhibition de contraction utérine, l’administration de la solution d’injection Grofenac est contre-indiquée (cf. « Contre-indications »).

Allaitement

Comme les autres AINS, le diclofenac passe en faibles quantités dans le lait maternel. Pour cette raison, et pour éviter des effets indésirables sur le nourrisson, Grofenac ne doit pas être utilisé durant l’allaitement. Si le traitement est indispensable, le nourrisson doit être nourri au biberon.

Fertilité

Comme d’autres AINS, la solution injectable Grofenac peut altérer la fertilité féminine. Pour cette raison, son administration à des femmes désirant un enfant n’est pas recommandée. Pour les femmes ayant des difficultés à tomber enceintes, ou qui ont été déclarées stériles, il faut envisager l’arrêt de l’administration de la solution injectable de Grofenac.

Effet sur l’aptitude à la conduite et l’utilisation de machines

Les patients sous Grofenac présentant troubles visuels, étourdissements, vertiges, somnolence ou d’autres troubles du système nerveux doivent renoncer à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont ceux qui ont été rapportés avec la solution injectable Grofenac et/ou d’autres formes pharmaceutiques du diclofenac lors d’un traitement à court ou à long terme.

Fréquences

Très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100 <1/10), occasionnel (>1/1000 <1/100), rare (>1/10-000 <1/1000), très rare (<1/10’000).

Infections

Très rare : Abcès au point d’injection.

Système sanguin et lymphatique

Très rare : thrombocytopénie, leucopénie, anémie (dont anémie hémolytique et aplastique), agranulocytose.

Système immunitaire

Rare : Réactions d’hypersensibilité, réactions systémiques anaphylactiques/anaphylactoides (ly compris hypotension et choc).

Très rare : œdème angioneurotique (ly compris œdème facial).

Troubles psychiatriques

Très rare : désorientation, dépression, insomnie, cauchemars, irritabilité, trouble

psychotique.

Système nerveux

Fréquent : maux de tête, étourdissement.

Rare : somnolence.

Très rare : paresthésie, troubles de la mémoire, convulsion, anxiété, tremblements, méningite aseptique, troubles gustatifs, AVC.

Vue

Très rare : troubles visuels, vue floue, diplopie.

Oreille et oreille interne

Fréquent : vertige

Très rare : tinnitus, diminution de l’acuité auditive

Cœur

Très rare : palpitations, douleurs thoraciques, hypertension, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.

Troubles vasculaires

Très rare : vasculite.

ORL

Rare : asthme (y compris dyspnée)

Très rare : pneumonie.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : nausée, vomissements, diarrhée, douleurs gastriques, dyspepsie, ballonnements, anorexie.

Rare : gastrite, hémorragie gastro-intestinale, hématomèse, diarrhées hémorragiques, melaena, ulcère gastro-intestinal (avec ou sans hémorragie/perforation).

Très rare : colite (y compris colite hémorragique et exacerbation de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn), constipation, stomatite, glossite, trouble œsophagien, strictures intestinales sténosantes (diaphragme), pancréatite.

Troubles hépatobiliaires

Fréquent : élévation des transaminases sériques.

Rare : hépatite, ictère, altération de la fonction hépatique.

Très rare : hépatite fulminante.

Troubles cutanés

Fréquent : Eruptions cutanées,

Rare : Urticaire.

Très rare : Exanthème bulleux, eczéma, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), érythrodermie (dermatite exfoliative), chute des cheveux, photosensibilité, purpura, y compris le purpura allergique, prurit

Troubles rénaux

Fréquent : rétention d’eau, œdème, hypertonie.

Très rare : insuffisance rénale aiguë, hématurie, protéinurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, nécrose papillaire des reins.

Réaction à l’endroit de l’application

Fréquent : réaction au pont d’injection, douleur au point d’injection, induration au point d’injection.

Rare : œdème, nécrose au point d’injection.

Des études cliniques et les données épidémiologiques indiquent que l’utilisation de diclofenac, particulièrement à fortes doses (150 mg par jour) et en traitement au long cours peut être associée à un risque accru d’accidents thromboemboliques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou AVC) (cf. « Mises en garde et mesures de précaution »).

Surdosage

Symptômes

Le surdosage de diclofenac n’engendre pas de tableau clinique caractéristique. Un surdosage peut entraîner des symptômes tels que vomissements, hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, tinnitus ou convulsions. Dans le cas d’une intoxication aiguë, une insuffisance rénale aiguë et des lésions hépatiques peuvent survenir.

Mesures thérapeutiques

Le traitement de l’intoxication aiguë par les AINS consiste essentiellement en nursing et en un traitement symptomatique. Les complications telles qu’hypotension, insuffisance rénale, convulsions, irritation gastro-intestinale et dépression respiratoire requièrent nursing et traitement symptomatique.

Il est vraisemblablement inutile de recourir à des mesures thérapeutiques spécifiques comme diurèse forcée, dialyse ou hémoperfusion pour éliminer les AINS,

étant donné leur degré élevé de liaison protéique et leur métabolisme important.

Propriétés/Effets

Code ATC : M01AB05

Mécanisme d’action/Pharmacodynamie

La solution pour injection Grofenac contient le sel de sodium du diclofenac, un composé non stéroïdien doté d’importantes propriétés antirhumatismales, anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques.

Son mécanisme d’action repose essentiellement sur l’inhibition, prouvée expérimentalement, de la biosynthèse des prostaglandines. Les prostaglandines jouent un rôle majeur dans l’apparition de l’inflammation, de la douleur et de la fièvre. *In vitro*, à des concentrations équivalentes à celles que l’on atteint chez l’homme, le Grofenac n’inhibe pas la biosynthèse des protéoglycanes dans le cartilage.

Efficacité clinique

Dans les maladies rhumatismales, les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques du diclofenac se traduisent sur le plan clinique par un soulagement marqué de signes et symptômes tels que douleurs au repos et en mouvement, raideur matinale, gonflement des articulations, ainsi que par une amélioration de la capacité fonctionnelle.

Dans les états inflammatoires post-traumatiques et postopératoires, le Grofenac soulage rapidement les douleurs spontanées et en mouvement et réduit l’œdème d’origine inflammatoire ainsi que l’œdème d’origine traumatique.

Associé aux opioïdes dans le traitement des douleurs postopératoires, le Grofenac réduit significativement le besoin en opioïdes.

Des études cliniques ont mis en évidence une action analgésique marquée également dans les douleurs non rhumatismales modérées et graves, l’effet survenant dans les 15 à 30 minutes.

Il s’est en outre avéré que le Grofenac avait un effet favorable sur les crises migraineuses.

La solution pour injection Grofenac est en particulier indiquée en vue du traitement initial des rhumatismes inflammatoires et dégénératifs et du traitement des états inflammatoires douloureux d’origine non rhumatismale.

Pharmacocinétique

Absorption

On obtient des concentrations plasmatiques maximales moyennes de 2,5 µg/ml (8 µmol/l) approximativement 20 minutes après l’injection intramusculaire de 75 mg de diclofenac. Les concentrations plasmatiques présentent une relation linéaire avec la dose.

Au contraire, les concentrations plasmatiques chutent rapidement, dès qu’elles ont atteint leur maximum après l’injection intramusculaire ou après administration de comprimés enrobés résistants au milieu gastrique ou de suppositoires.

La surface sous les courbes de concentrations (SSC) après administration intramusculaire est approximativement le double de celle observée après administration orale ou rectale d’une dose identique, car le principe actif subit à peu près pour moitié une métabolisation lors du premier passage hépatique (« effet de premier passage »).

La cinétique ne change pas en cas de renouvellement de l’administration. Aucune cumulation ne se produit si les intervalles posologiques recommandés sont respectés.

Distribution

Le diclofenac est lié pour 99,7% aux protéines plasmatiques et principalement à l’albumine (99,4%).

Le volume apparent de distribution calculé atteint 0,12–0,17 l/kg.

Le diclofenac pénètre dans le liquide synovial. On y mesure des concentrations maximales 2-4 h après l’obtention des valeurs plasmatiques maximales. La demi-vie apparente de l’élimination par le liquide synovial est de 3-6 h. Deux heures après l’obtention de la concentration plasmatique maximale, la concentration du principe actif dans le liquide synovial est supérieure à sa concentration plasmatique et reste supérieur jusqu’à 12 h.

Métabolisme

La biotransformation se fait en partie par glucuro-conjugaison de la molécule inchangée et principalement par une hydroxylation simple et multiple et par une

Préclinical data

méthoxylation. Ceci produit plusieurs métabolites phénoliques (3’-hydroxy-, 4’-hydroxy-, 5-hydroxy-, 4’,5-dihydroxy- et 3’-hydroxy-4’-methoxy-diclofenac), qui sont ensuite conjugués à l’acide glucoronique. Deux de ces métabolites phénoliques ont une efficacité pharmacologique, bien que sensiblement inférieure à celle du diclofenac.

Élimination

La clairance plasmatique totale du diclofenac est de 263 ± 56 ml/min (moyenne ± écart-type). La demi-vie plasmatique terminale est de 1–2 heures.

Quatre des métabolites, dont les deux actifs, ont également une demi-vie plasmatique brève de 1–3 heures. Un autre métabolite, le 3’-hydroxy-4’-méthoxy-diclofenac, a une demi-vie nettement plus longue mais il est pratiquement inactif.

Approximativement 60% de la dose administrée sont éliminés par voie rénale sous forme de métabolites et moins de 1% sous forme de produit inchangé La fraction restante de la dose est éliminée sous forme de métabolites par l’intermédiaire de la bile dans les fèces.

Cinétique pour certains groupes de patients

On n’a noté aucune relation significative entre l’âge des patients et l’absorption, le métabolisme ou l’excrétion du médicament.

Chez les personnes souffrant d’insuffisance rénale, la cinétique de dose unique ne permet pas de conclure à une accumulation de substance active inchangée quand on applique le schéma posologique habituel. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, la concentration plasmatique théorique des métabolites à l’état stationnaire est approximativement quatre fois supérieure à celle qu’on enregistre chez les sujets sains. Cependant, les métabolites sont finalement éliminés par voie biliaire.

En présence de trouble de la fonction hépatique (hépatite chronique, cirrhose non décompensée), la cinétique et le métabolisme du diclofenac sont les mêmes que chez les patients dont le foie est intact.

Données précliniques

Les données précliniques d’études de la toxicité aiguë et de la toxicité après des doses multiples ainsi que sur la génotoxicité, la mutagénéicité et la carcinogénéicité du diclofenac n’ont indiqué aucun risque particulier pour l’homme aux doses thérapeutiques prévues. Les études à long terme chez le rat, la souris et le lapin n’ont révélé aucun potentiel carcinogène du diclofenac. Le diclofenac n’a eu aucune influence sur la fertilité des géniteurs rats. Le développement pré-, péri- et postnatal des portées n’a pas été entravé.

Remarques particulières

Conservation :

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date imprimée sur l’emballage avec la mention « EXP ».

Remarque concernant la manipulation :

Chaque ampoule est destinée à un usage unique. La solution doit être utilisée immédiatement après ouverture. Les restes de solution éventuels doivent être éliminés.

Remarque concernant le stockage

Conserver le médicament à température ambiante (15–25°C) et hors de la portée des enfants.

Numéro d’autorisation

47’835 (Swissmedic)

Emballages

Boîte de 5 ampoules de Grofenac de 3ml. (B)

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché

Dr. Grossmann AG Pharmaca, 4127 Birsfelden – Bâle/ Suisse

Mise à jour de l’information

Octobre 2009

