

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XEDOL émulsion 1%, gel dermique, Tube/50g

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diclofénac diéthylamine.....1,16 g
Pour 1 tube de 50 g

Excipient à effet notoire : Parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, propylène glycol, éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel dermique

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte (à partir de 15 ans) :

- Traitement local de courte durée en cas de traumatisme bénin: entorse (foulure), contusion;
- Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire;
- Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose, après au moins un avis médical.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie :

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

La posologie dépend de l'indication. 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).

Traumatisme bénin: entorse (foulure), contusion :

1 application locale, 2 à 3 fois par jour, pour une durée maximale de 4 jours. Si la douleur persiste au-delà, un médecin doit être consulté.

Sur avis médical, la durée maximale de traitement est de 7 jours.

La dose administrée à chaque application ne doit pas dépasser 2,5 g de gel (soit 6 cm de gel environ).

Douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire :

En traitement d'appoint : 1 application locale, 3 à 4 fois par jour, pour une durée maximale de 7 jours. Si la douleur persiste au-delà, un médecin doit être consulté.

Sur avis médical, la durée maximale de traitement est de 14 jours.

La dose administrée à chaque application ne doit pas dépasser 2,5 g de gel (soit 6 cm de gel environ).

Poussées douloureuses de l'arthrose :

Uniquement après au moins un avis médical.

1 application locale, 3 à 4 fois par jour, pour une durée de 7 jours. Le traitement peut être poursuivi, si besoin, pendant une durée maximale de 14 jours. Si la douleur persiste au-delà, un médecin doit être consulté.

La dose administrée à chaque application ne doit pas dépasser 4 g de gel (soit 10 cm de gel environ).

Populations particulières :Population pédiatrique :

VOLTARENE EMULGEL 1 %, gel est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 15 ans (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés :

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont d'avantage sujettes aux effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mode d'administration :

Voie locale.

Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Après application :

- Les mains doivent être essuyées avec du papier absorbant (par exemple), puis lavées (sauf en cas de poussée d'arthrose digitale, voir rubrique 4.4). Le papier absorbant doit être jeté à la poubelle après utilisation.
- Les patients doivent attendre que VOLTARENE EMULGEL 1 %, gel sèche avant de prendre une douche, ou un bain.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse, à partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6).
- Peau lésée, quelle que soit la lésion: dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- Antécédents d'asthme, d'angioedème, d'urticaire ou de rhinite aiguë déclenchée par le diclofénac ou substance d'activité proche telle que l'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 15 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**Mises en garde spéciales :**

Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.

L'apparition d'une éruption cutanée après application impose l'arrêt immédiat du traitement.

Ce médicament contient du propylène glycol et de l'éthanol qui pourront induire des irritations de la peau. Il contient également du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui pourront provoquer des réactions allergiques.

Précautions particulières d'emploi :

Le port de gants par le masseur kinésithérapeute, en cas d'utilisation intensive, est recommandé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour le diclofénac per os sont peu probables.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre :

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1% dans la population générale, à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation.

Risques associés à l'utilisation à partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

- A partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance, tous les AINS, par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, peuvent exposer le fœtus à **une atteinte fonctionnelle rénale** :
 - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
 - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

Risques associés à l'utilisation au-delà de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

Au-delà de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée, les AINS peuvent exposer le fœtus à **une toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir du début du 6^{ème} mois (au-delà de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée) et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence :

Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée. A partir du début du 6^{ème} mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée): toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde à partir de cette

date justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule

Allaitement :

Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

En cas d'allaitement, ce médicament ne doit en aucun cas être appliqué sur la poitrine.

Fertilité :

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

<Sans objet.>

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissant, selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée : ne peut être estimée à partir des données disponibles. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Eruption pustuleuse	Très rare
Affections du système immunitaire	Angioedème (œdème de Quincke), réactions d'hypersensibilité (dont urticaire)	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Crise d'asthme*	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite (incluant les dermatites de contact), éruptions cutanées, érythèmes, eczéma, prurit.	Fréquent
	Dermatose bulleuse	Rare
	Réactions de photosensibilité, purpura et ulcérations locales	Très rare

* La survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.

Autres effets systémiques des AINS : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée du traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

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 : Centre National de Pharmacovigilance - Site internet: www.pharmacovigilance.rns.tn

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, essuyer le surplus de gel avec du papier absorbant puis rincer abondamment à l'eau.

En cas d'ingestion accidentelle ou volontaire, des effets similaires à ceux observés en cas de surdosage de diclofénac par voie orale et ayant pour conséquence des effets indésirables peuvent survenir. Les mesures thérapeutiques qui s'imposent sont celles généralement adoptées en cas d'intoxication avec les AINS. Les recommandations à suivre seront celles indiquées par le Centre Antipoison régional, en fonction des quantités ingérées et des caractéristiques du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIEN A USAGE TOPIQUE

Code ATC: M02AA15

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques doté de propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Comme pour tous les AINS, le mécanisme d'action exact du diclofénac n'est pas complètement élucidé mais repose essentiellement sur l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines, substances jouant un rôle majeur dans la genèse de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre, par l'inhibition des deux cyclooxygénases (COX-1 et COX-2).

Sous forme de gel, il possède une activité locale anti-inflammatoire et antalgique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Appliqué localement sous forme de gel, le diclofénac est absorbé à travers la peau.

Absorption :

La quantité de diclofénac absorbée à travers la peau est proportionnelle à la surface traitée et dépend à la fois de la dose totale appliquée et du degré d'hydratation cutanée.

Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 6 %, par estimation d'après son excrétion urinaire et celle de ses métabolites hydroxylés, après administration unique. Une occlusion de 10 heures conduit à une multiplication par trois de la quantité de diclofénac absorbée.

Le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 13,9 % après administration répétée.

Les concentrations mesurées dans le liquide synovial, de même que dans le tissu synovial, sont 40 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

Distribution :

Les concentrations de diclofénac ont été mesurées dans le plasma, le tissu synovial et le liquide synovial après administration locale du gel sur les articulations de la main et du genou. Les concentrations plasmatiques maximales sont environ 100 fois inférieures à celles mesurées après l'administration orale de la même quantité de diclofénac. 99,7 % du diclofénac sont liés à des protéines sériques, essentiellement l'albumine (99,4 %).

Le diclofénac s'accumule dans la peau, qui agit comme un réservoir à partir duquel le médicament est libéré de manière durable dans les tissus sous-jacents. De là, le diclofénac est distribué et persiste préférentiellement dans les tissus enflammés profonds, comme l'articulation, où on le trouve à des concentrations pouvant atteindre 20 fois celle mesurée dans le plasma.

Biotransformation :

La biotransformation du diclofénac fait intervenir en partie une glucurono-conjugaison de la molécule intacte, mais essentiellement une hydroxylation unique et multiple de plusieurs métabolites phénoliques, dont la majorité est convertie en conjugués glucuronides. Deux des métabolites phénoliques sont biologiquement actifs, mais dans une moindre mesure comparé au diclofénac.

Élimination :

La clairance systémique totale du diclofénac depuis le plasma est de 263 ± 56 ml/min. Les demi-vies plasmatiques terminales sont de 1 à 2 heures. Quatre des métabolites, y compris les deux métabolites actifs, présentent également des demi-vies plasmatiques courtes comprises entre 1 et 3 heures. Un métabolite, le 3'-hydroxy-4'-méthoxy-diclofénac, possède une demi-vie supérieure mais il est pratiquement inactif. Le diclofénac et ses métabolites sont excrétés essentiellement dans l'urine.

Caractéristiques chez les patients :

Aucune accumulation de diclofénac et de ses métabolites n'est attendue chez les patients présentant une altération rénale. Chez les patients souffrant d'une hépatite chronique ou d'une cirrhose non décompensée, la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont les mêmes que chez les patients sans atteinte hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation du diclofénac aux doses thérapeutiques chez l'Homme. Il n'a pas été décelé de potentiel tératogène au diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin. Le diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat; le développement prénatal, périnatal et postnatal de la descendance n'a pas été affecté. Des études ont démontré que le diclofénac de diéthylamine 1,16 g/100 g sous forme de gel est bien toléré. Il n'a pas été observé de potentiel phototoxique chez la souris et le cobaye avec le diclofénac de diéthylamine 1,16 g/100 g sous forme de gel et ce dernier n'occasionne pas de sensibilisation cutanée lors des tests chez le cobaye.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**

Huile de menthe, carbopol 980, isopropyl palmitate, menthol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, propylène glycol, Acrylamide, eau purifiée, éthanol 96%.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet.>

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Tube de 50 g en aluminium / bouchon en PE

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoires PHARMAGHREB
Z.I. ARIANA AÉROPORT
BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE
TEL : 00 (216) 71.940.300
FAX : 00 (216) 71.940.309

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9013731

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

AMM du 03/09/2007 / Renouvellement d'AMM du 02/09/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

27/12/2022

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau C (Liste II)