

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLECTOR TISSUGEL HEPARINE 1 g/40 000 UI pour 100 g, emplâtre médicamenteux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque emplâtre médicamenteux de 10 cm x 14 cm contient 14 g de gel contenant 140 mg de diclofénac de sodium sous forme de diclofénac épolamine et 5600 UI d'héparine sodique.

100 g de gel contiennent 1 g de diclofénac de sodium sous forme de diclofénac épolamine et 40 000 UI d'héparine sodique.

Excipients à effet notoire : propylèneglycol (420 mg), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216) et parfum Dalin PH contenant du salicylate de benzyle, aldéhyde alpha amylcinnamique, hydroxycitronellal et alcool cinnamique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emplâtre médicamenteux.

Gel blanc à jaune pâle étalé uniformément sur un support non tissé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement local symptomatique des entorses bénignes de la cheville.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

ADULTES : 1 application par jour.

L'utilisation de FLECTOR TISSUGEL HEPARINE devra être la plus courte possible.

L'application de FLECTOR TISSUGEL HEPARINE ne devra pas dépasser 3 jours. Sans amélioration après 3 jours, un médecin doit être consulté.

Population pédiatrique

Du fait de l'absence d'étude spécifique, l'utilisation de FLECTOR TISSUGEL HEPARINE n'est pas recommandée chez les enfants.

Sujet âgé

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique ou rénale

Pour l'utilisation de FLECTOR TISSUGEL HEPARINE chez les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale se référer à la rubrique 4.4.

Mode d'administration

Couper l'enveloppe contenant l'emplâtre à l'endroit indiqué.

Retirer l'emplâtre, enlever la feuille plastique qui protège la surface adhésive et appliquer l'emplâtre sur la région ou l'articulation douloureuse. Si nécessaire, l'emplâtre peut être maintenu en place par un filet élastique.

Refermer soigneusement l'enveloppe au moyen de la glissière.

L'emplâtre doit être utilisé intact.

4.3. Contre-indications

- 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.
- Patients souffrant d'un ulcère peptique évolutif.
- Chez l'enfant.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'emplâtre ne doit pas entrer en contact avec les yeux/les muqueuses ou être appliqué sur les yeux ou les muqueuses.

Ne pas utiliser sous pansement occlusif. Toutefois, pour le traitement des entorses et foulures, une bande de contention peut être utilisée.

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

L'administration concomitante de médicaments contenant du diclofénac ou d'autres AINS, que ce soit par voie locale ou par voie générale, est à éviter.

Bien que la survenue d'effets indésirables d'ordre systémique soit rare, FLECTOR TISSUGEL HEPARINE doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction cardiaque, rénale ou hépatique, chez les patients présentant des antécédents d'ulcère digestif, de maladie intestinale inflammatoire ou de saignements digestifs. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les personnes âgées qui sont d'avantage sujettes aux effets indésirables.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle. Il peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ce médicament contient 420 mg de propylène glycol pouvant provoquer des irritations cutanées.

Ce médicament contient un parfum contenant les allergènes suivants pouvant provoquer des réactions allergiques : salicylate de benzyle, aldéhyde alpha amylcinnamique, hydroxycitronellal et alcool cinnamique. Afin de réduire tout risque de photosensibilisation, les patients doivent être

informés d'éviter toute exposition aux rayonnements solaires (soleil ou cabines UV).

Les bronchospasmes peuvent être provoqués chez les patients présentant un asthme bronchique, une maladie allergique ou une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un autre AINS ou ayant des antécédents de ces pathologies. FLECTOR TISSUGEL HEPARINE doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant ou non un asthme chronique, chez lesquels les crises d'asthme, d'urticaire ou de rhinites aiguës sont provoquées par l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir rubrique 4.3).

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

En raison du faible passage systémique du diclofénac épolamine lors d'un usage normal de FLECTOR TISSUGEL HEPARINE, les interactions médicamenteuses signalées pour le diclofénac *per os* sont peu probables.

De plus, une étude a montré que le taux d'héparine pouvant atteindre la circulation systémique après application de FLECTOR TISSUGEL HEPARINE ne peut interférer de quelque façon que ce soit avec les phénomènes de coagulation.

4.6. Fertilité, 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-foetale. 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 12ème 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 foetale) : 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

Bien que la survenue de tels effets soit très peu probable lors de l'utilisation de préparations cutanées telles que FLECTOR TISSUGEL HEPARINE, les patients ayant déjà souffert de vertiges ou d'autres troubles du Système Nerveux Central pendant la prise d'AINS doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les réactions cutanées sont communément rapportées.

Peau : prurit, rougeur, érythème (dont érythème bulleux dans de très rares cas), éruptions, réactions au site d'application, dermatites allergiques.

Des sensations de brûlure au niveau du site d'application et de sécheresse cutanée ont été rapportées à des fréquences inconnues.

416 patients ont été traités avec FLECTOR TISSUGEL HEPARINE et 397 avec un placebo lors d'études cliniques. Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (?1/100, 1/10)	Peu fréquent (?1/1000, 1/100)
<u>Affections psychiatriques</u>		
• Troubles du sommeil		0,24%
<u>Affections gastro-intestinales</u>		
• Gastro-entérites		0,24 %
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>		
• Erythème	2,13 %	
• Lésion de la peau		0,24 %
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>		
• Douleur aux extrémités		0,24 %
• Raideurs musculo-squelettiques		0,24 %
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>		
• Prurit au site d'application		0,48 %
• Sensation de chaleur		0,24 %
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>		
• Hématome traumatique		0,24 %

Les effets indésirables peuvent être réduits en utilisant la dose minimum efficace pendant une durée la plus courte possible.

Chez les patients utilisant des préparations topiques d'AINS, ont été rapportés des cas isolés d'érythèmes cutanés généralisés, de réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème de Quincke, réactions de type anaphylactique et des réactions de photosensibilité.

L'absorption systémique du diclofénac est très faible comparée aux taux plasmatiques observés après l'utilisation de formes orales de diclofénac et la probabilité de survenue d'effets indésirables d'ordre systémique (tels que des troubles gastriques et rénaux) est très faible comparée à la fréquence de tels effets associés au diclofénac par voie orale. Cependant, lorsque FLECTOR TISSUGEL HEPARINE est appliqué sur une surface de peau relativement étendue et pendant une période prolongée, la possibilité de survenue d'effets indésirables systémiques ne peut être exclue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

S'il survient des effets indésirables systémiques graves après une utilisation incorrecte ou un surdosage accidentel (par exemple chez l'enfant), il faut prendre les mesures habituelles en cas d'intoxication par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique, code ATC : M02AA15.

L'hydroxyéthylpyrrolidine de diclofénac ou diclofénac épolamine est un sel de diclofénac soluble dans l'eau.

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide phénylacétique appartenant au groupe des acides aryl carboxyliques.

L'héparine est un glycosaminoglycane sulfaté présent à l'état naturel dans les tissus de mammifères. Elle présente des propriétés anticoagulantes lorsqu'elle est administrée par voie injectable. Par voie locale, l'héparine développe un effet anti-inflammatoire et anti-œdémateux local.

Sous forme d'emplâtre médicamenteux, le diclofénac possède une activité locale anti-inflammatoire et antalgique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Lors de l'application cutanée de l'emplâtre médicamenteux, le diclofénac épolamine est absorbé à travers la peau, tandis qu'aucun effet relatif au passage systémique de l'héparine n'a été observé lors d'une étude de pharmacocinétique.

La cinétique d'absorption du diclofénac à l'état d'équilibre montre une libération prolongée du principe actif avec une concentration plasmatique maximale de diclofénac (C_{max}) de 2.3 ± 0.9 ng/ml, qui est atteinte après environ 3 heures (T_{max} 3.4 ± 2.3 heures).

Le diclofénac est très lié aux protéines plasmatiques (environ 99 %).

Le passage systémique de l'emplâtre médicamenteux par rapport à celui des formes orales de diclofénac chez les volontaires sains est de l'ordre de 2 %, par estimation d'après son excrétion urinaire et celle de ses métabolites et d'après une comparaison entre études.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez le rat et le lapin, le diclofénac épolamine, l'épolamine monosubstance et le N-oxide épolamine (principal métabolite de l'épolamine chez l'homme) ont causé une embryotoxicité et augmenté l'embryoléthalité après utilisation orale.

Les données précliniques n'ont pas mis en évidence de risque particulier chez l'homme, excepté pour les informations reportées dans les autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du

Produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Support : Support non tissé polyester.

Couche adhésive (gel actif) : Gélatine, povidone K90, sorbitol liquide non cristallisable, kaolin lourd, dioxyde de titane (E 171), propylèneglycol, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), édétate disodique (E 385), acide tartrique, glycinate d'aluminium, carmellose sodique, polyacrylate de sodium, 1.3 butylène glycol, polysorbate 80, parfum Dalin PH (propylèneglycol, salicylate de benzyle, alcool phényléthylrique, aldéhyde alpha amylcinnamique, hydroxycitronellal, phénylacétate de phényléthyle, acétate de cinnamyle, acétate de benzyle, terpinéol, alcool cinnamique, cyclamenaldéhyde), eau purifiée.

Film de protection : film en polypropylène.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

Après première ouverture de l'enveloppe scellée : à conserver au maximum 6 mois à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 g de gel sur une compresse en fibre de polyester de 10 cm x 14 cm munie d'une feuille protectrice amovible en polypropylène, dans une enveloppe scellée composée de papier/PE/aluminium/Copolymère d'éthylène et d'acide méthacrylique.

2, 3 ou 5 emplâtres médicamenteux sont emballés dans une ou deux enveloppes refermables.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les substances actives restant dans l'emplâtre peuvent poser un risque pour l'environnement aquatique. Ne pas jeter les emplâtres usagés dans les toilettes. Les emplâtres doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

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

IBSA PHARMA SAS

PARC DE SOPHIA ANTIPOLIS

LES TROIS MOULINS, 280 RUE DE GOA

06600 ANTIBES

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

- 34009 390 963 3 9 : 2 emplâtres médicamenteux 10 cm x 14 cm en enveloppe scellée (Papier/PE/Aluminium/Copolymère d'éthylène et d'acide méthacrylique)
- 34009 390 965 6 8 : 5 emplâtres médicamenteux 10 cm x 14 cm en enveloppe scellée (Papier/PE/Aluminium/Copolymère d'éthylène et d'acide méthacrylique)
- 34009 493 988 9 8 : 3 emplâtres médicamenteux 10 cm x 14 cm en enveloppe scellée (Papier/PE/Aluminium/Copolymère d'éthylène et d'acide méthacrylique)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.