

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**pms-DICLOFENAC**

(diclofénac sodique)

Comprimés entérosolubles dosés à 25 mg et 50 mg

Suppositoires dosés à 50 mg et 100 mg

^{Pr}**pms-DICLOFENAC-SR**

(diclofénac sodique)

Comprimés à libération lente dosés à 75 mg et 100 mg

Dérivés de l'acide acétique et substances apparentées

PHARMASCIENCE INC.

6111 Avenue Royalmount, suite 100

Montréal, Québec

H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date de révision:

6 mars 2017

Numéro de contrôle: 202179

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
GARDE ET PRÉCAUTIONS).....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE.....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	42

Pr pms-DICLOFENAC
(diclofénac sodique)
Comprimés entérosolubles dosés à 25 mg et 50 mg
Suppositoires dosés à 50 mg et 100 mg

Pr pms-DICLOFENAC-SR
(diclofénac sodique)
Comprimés à libération lente dosés à 75 mg et 100 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimés entérosolubles dosés à 25 mg et 50 mg	lactose <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>
	Comprimés à libération lente dosés à 75 mg et 100 mg	saccharose <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>
Rectale	Suppositoires dosés à 50 mg et 100 mg	<i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

pms-DICLOFENAC (diclofénac sodique) et pms-DICLOFENAC-SR (diclofénac sodique) sont indiqués pour :

- le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose, y compris de l'arthropathie dégénérative de la hanche.

Dans le présent document, le terme anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) fait référence aux AINS non sélectifs et aux AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 (COX-2), à moins d'indication contraire.

Le diclofénac est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables

graves, qui est comparable à celui auquel sont associés les inhibiteurs de la COX-2, en particulier lorsqu'il est administré à forte dose. Par conséquent, chez les patients qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (y compris les cardiopathies ischémiques, les maladies cérébrovasculaires et/ou l'insuffisance cardiaque congestive [classes II à IV de la New York Heart Association ou NYHA]), il faut d'abord envisager des stratégies thérapeutiques qui ne prévoient pas la prise d'AINS, notamment celle d'inhibiteurs de la COX-2 ou de diclofénac (*voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Chez les patients qui sont exposés à un risque accru d'événements gastro-intestinaux indésirables, il faut d'abord envisager des stratégies thérapeutiques qui ne prévoient pas la prise d'AINS (*voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Il faut administrer pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR à la plus faible dose efficace pendant la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque potentiel des événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables. (*voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

En tant qu'AINS, pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR ne traitent PAS la maladie clinique et n'empêchent pas sa progression

En tant qu'AINS, pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR soulagent uniquement les symptômes et réduisent l'inflammation tant que le patient continue de prendre ces médicaments.

Sous-populations

Gériatrie :

Les données d'essais cliniques et provenant de l'expérience post-commercialisation suggèrent que l'utilisation de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR parmi la population gériatrique est associée à des différences d'innocuité. (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Pédiatrie (< 16 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de pms-DICLOFENAC et de pms-DICLOFENAC-SR n'ont pas encore été établies pour la population pédiatrique.

CONTRE-INDICATIONS

pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR sont contre-indiqués dans les situations suivantes:

- contexte périopératoire du pontage aortocoronarien. Bien que pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR N'AIENT PAS fait l'objet d'études dans cette situation, un AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 étudié dans un tel contexte a causé une

- incidence accrue d'événements cardiovasculaires ou thromboemboliques, d'infections chirurgicales profondes et de complications de plaie sternale;
- troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel, d'insuffisance rénale fœtale entraînant un oligohydramnios et de prolongation de la parturition;
 - femmes qui allaitent, en raison du risque de réaction indésirable grave chez le nourrisson;
 - insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
 - hypersensibilité connue à pms-DICLOFENAC, à pms-DICLOFENAC-SR ou à n'importe lequel des composants ou excipients de ces médicaments;
 - antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS - rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certains sujets. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus s'exposent à des réactions graves, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir de réaction indésirable. Il ne faut pas oublier qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Réactions d'hypersensibilité - Réactions anaphylactoïdes*);
 - ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal évolutif, hémorragie gastro-intestinale évolutive ou perforation gastro-intestinale, rectocolite hémorragique gastrite ou colite ulcéreuse (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES*);
 - hémorragie cérébrale ou autre trouble hémorragique;
 - maladie intestinale inflammatoire;
 - troubles hépatiques graves ou maladie évolutive du foie;
 - insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou maladie du rein qui s'aggrave (la fonction rénale des personnes atteintes d'insuffisance rénale moins grave à qui on prescrit des AINS risque de se détériorer et doit être surveillée) (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale*);
 - hyperkaliémie connue (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale - Équilibre hydroélectrolytique*);
 - enfants et adolescents de moins de 16 ans;
 - sous forme de suppositoires, en présence de lésions inflammatoires du rectum ou de l'anus et d'antécédents récents de saignement rectal ou anal.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque d'événements cardiovasculaires indésirables : maladie cardiovasculaire (y compris les cardiopathies ischémiques, les maladies cérébrovasculaires et l'insuffisance cardiaque congestive [classes II à IV de la NYHA])

(voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire).

Le diclofénac est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables (tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral [AVC] et les événements thrombotiques, lesquels peuvent être mortels), qui est comparable à celui auquel sont associés les inhibiteurs de la COX-2. Selon des méta-analyses d'essais cliniques avec répartition aléatoire visant à comparer différents AINS, le diclofénac est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables, qui est comparable à celui auquel sont associés les inhibiteurs de la COX-2, en particulier lorsqu'il est administré à forte dose. Des études observationnelles de grande envergure menées au sein de la population générale confirment ces observations. Ce risque d'événements cardiovasculaires indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. Il peut également augmenter en présence de maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risque cardiovasculaire.

Chez les patients qui sont fortement prédisposés aux événements cardiovasculaires indésirables, il faut d'abord envisager des stratégies thérapeutiques qui NE prévoient PAS la prise d'AINS (notamment celle d'inhibiteurs de la COX-2 ou de diclofénac). **En outre, pour réduire au minimum le risque de tels événements, il faut utiliser la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte possible.**

Le traitement par pms-DICLOFENAC ou par pms-DICLOFENAC-SR est déconseillé en cas de maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiovasculaire congestive [classes II à IV de la NYHA], cardiopathie ischémique, maladie artérielle périphérique), de maladie cérébrovasculaire ou d'hypertension non maîtrisée préexistantes, ou en cas de maladie cardiovasculaire, d'hypertension non maîtrisée, de maladie cérébrovasculaire ou de facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme) avérés. Dans de tels cas, on n'optera pour un traitement par pms-DICLOFENAC ou par pms-DICLOFENAC-SR qu'après avoir soigneusement pesé le pour et le contre.

L'utilisation d'AINS tels que pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR peut favoriser la rétention de sodium de manière proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'augmentation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (*voir aussi la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale - Équilibre hydroélectrolytique*).

Risque d'événements gastro-intestinaux indésirables (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil gastro-intestinal*).

L'utilisation d'AINS tels que pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR est associée à une incidence accrue d'événements gastro-intestinaux indésirables (comme les ulcères gastroduodénaux ou duodénaux, la perforation, les occlusions et les hémorragies gastro-intestinales [GI]).

Généralités

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires et, par conséquent, des soins particuliers sont recommandés pour le traitement de cette population. **Afin de minimiser le risque potentiel d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme avec les autres AINS, la prudence est recommandée pour le traitement des patients âgés qui présentent de plus fortes probabilités de souffrir de dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque. Pour les patients à risque élevé, des thérapies ne comportant pas d'AINS devraient être considérées.

La prise concomitante de diclofénac et d'autres AINS – exception faite de l'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire – N'EST PAS recommandée, étant donné qu'on n'a pas démontré d'effet synergique découlant d'une telle association et que celle-ci comporte des risques additionnels d'effets indésirables (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - **Interactions médicament-médicament** - AAS ou autre AINS*).

Le diclofénac sodique ne doit pas être administré conjointement au diclofénac potassique (Pr pms-DICLOFENAC RAPIDE^{MD}) du fait qu'ils sont tous les deux présents dans le plasma sous forme du même anion organique actif.

Carcinogénèse et mutagenèse

(Voir la section TOXICOLOGIE)

Système cardiovasculaire

pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR sont des AINS.

Le diclofénac est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables (tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC et les événements thrombotiques, lesquels peuvent être mortels), qui est comparable à celui auquel sont associés les inhibiteurs de la COX-2. Ce risque d'événements cardiovasculaires indésirables peut augmenter en présence de maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risque cardiovasculaire.

Comme le risque cardiovasculaire associé au diclofénac peut augmenter avec la dose administrée et la durée d'exposition, il faut utiliser la dose efficace la plus faible de ce médicament pour la durée la plus courte possible. De plus, il faut évaluer périodiquement la réponse thérapeutique et les besoins du patient (soulagement de ses symptômes).

Les patients doivent demeurer à l'affût des signes et des symptômes d'événements athérotrombotiques graves (douleur thoracique, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution), lesquels peuvent survenir subitement. Il faut leur conseiller de consulter immédiatement un médecin en présence de tels signes ou symptômes.

L'utilisation d'AINS, comme pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR, peut déclencher de l'hypertension ou empirer une hypertension préexistante, pouvant l'une comme l'autre aggraver le risque d'événement cardiovasculaire, tel que décrit ci-dessus. La pression artérielle devrait donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d'interrompre le traitement par pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR si celui-ci provoque l'apparition ou l'aggravation de l'hypertension.

L'utilisation d'AINS comme pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive par un mécanisme réglé par la fonction rénale. (*voir la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale – Équilibre hydroélectrolytique*).

Il faut prescrire pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR avec prudence au patient présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie rénale, comme les maladies suivantes (cette liste N'EST PAS exhaustive) :

- **Hypertension**
- **Dyslipidémie ou hyperlipidémie**
- **Diabète sucré**
- **Insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV de la NYHA)**
- **Cardiopathie ischémique**
- **Maladie artérielle périphérique**
- **Tabagisme**
- **Clairance de la créatinine < 60 ml/min ou 1 ml/sec**
- **Infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine**
- **AVC, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire (amaurose fugace)**

Chez ces patients, on n'optera pour un traitement par pms-DICLOFENAC ou par pms-DICLOFENAC-SR qu'après avoir soigneusement pesé le pour et le contre, s'il y a lieu (*voir l'encadré de la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Système endocrinien/métabolisme

Corticostéroïdes : pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR NE SONT PAS des substituts des corticostéroïdes. Ils NE traitent PAS l'insuffisance surrénalienne. L'interruption brusque du traitement par corticostéroïdes peut exacerber toute maladie qui réagit à la corticothérapie. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, le traitement devrait être réduit progressivement si l'on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes. (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament – Glucocorticoïdes*).

Appareil gastro-intestinal (GI)

pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR peuvent entraîner à n'importe quel moment des réactions toxiques gastro-intestinales graves (parfois mortelles) comme des perforations, des

ulcères gastroduodénaux ou duodénaux, de l'inflammation, une péritonite, des occlusions, des hémorragies gastro-intestinales, une sténose gastro-intestinale et une colite ischémique, lesquelles peuvent être annoncées ou non par des symptômes avant-coureurs. Des troubles bénins des voies digestives supérieures, comme la dyspepsie, sont courants et peuvent également se manifester en tout temps durant un traitement par les AINS. Les fournisseurs de soins de la santé doivent donc demeurer vigilants à l'égard des ulcérations et des saignements survenant chez les patients traités par pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR, même en l'absence d'antécédents de symptomatologie gastro-intestinale. La plupart des cas de mortalité signalés spontanément à la suite de manifestations gastro-intestinales sont survenus chez des sujets âgés ou affaiblis; il faut donc user de prudence chez cette population. **Afin de minimiser le risque potentiel d'un événement gastro-intestinal indésirable, la dose la plus efficace possible devrait être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Pour les patients à risque élevé, des thérapies de remplacement qui ne font pas appel à un AINS devraient être considérées. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières - *Gériatrie*).

On recommande d'informer les patients des signes et des symptômes d'une réaction toxique gastro-intestinale grave et de leur indiquer de cesser de prendre pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR et de rechercher des soins médicaux d'urgence s'ils éprouvent de tels symptômes. La pertinence d'une surveillance périodique par des épreuves de laboratoire N'a PAS été démontrée, pas plus qu'elle n'a fait l'objet d'une évaluation appropriée. La plupart des patients victimes d'une grave manifestation des voies gastro-intestinales supérieures au cours d'un traitement par les AINS, sont asymptomatiques. Environ 1 % des patients traités durant 3 à 6 mois et environ 2 à 4 % de ceux ayant bénéficié d'un traitement pendant 1 an sont victimes d'ulcères, d'hémorragies macroscopiques ou de perforations des voies digestives supérieures attribuables à des AINS. Comme cette tendance se maintient au fil du temps, le risque de présenter une manifestation gastro-intestinale grave s'accroît à mesure que se poursuit le traitement. Même le traitement de courte durée comporte des risques.

On doit faire preuve de prudence en prescrivant pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR à des patients ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux ou duodénaux ou d'hémorragies gastro-intestinales, car lorsqu'elles sont traitées aux AINS, ces personnes ont un risque d'hémorragie GI plus de dix fois supérieur à celui que courent les personnes qui ne présentent ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale, notons l'infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, un traitement prolongé aux AINS, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général ou un traitement concomitant avec n'importe laquelle des substances suivantes :

- anticoagulants (p. ex., la warfarine)
- antiplaquettaires (p. ex., l'AAS, le clopidogrel)
- corticostéroïdes pour administration orale (p. ex., la prednisone)
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex., le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, et la sertraline)

Il n'existe pas de preuves concluantes que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H₂ et/ou d'antiacides empêche l'apparition d'effets indésirables gastro-

intestinaux liés à l'emploi de pms-DICLOFENAC-SR ou de pms-DICLOFENAC en présentation entérosoluble ou en suppositoire ou atténue ces effets. L'administration simultanée de pms-DICLOFENAC sous forme de comprimés entérosolubles et d'antagonistes du récepteur H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides peut nuire à l'absorption de pms-DICLOFENAC.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement avec un AINS. Si de tels symptômes se manifestent et qu'aucune autre explication n'est possible, interrompre le traitement au pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, afin de vérifier si les symptômes disparaissent avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

Hématologie

Les AINS inhibant la biosynthèse de la prostaglandine entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet indésirable pourrait se produire (p. ex., les patients qui prennent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie et de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent le pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR.

Anticoagulants : De nombreuses études ont démontré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragies. L'administration concomitante de pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Il est possible que les saignements soient plus fréquents ou abondants malgré la surveillance du RIN pendant le traitement.

Effets antiplaquettaires : Les AINS inhibent l'agrégation des plaquettes et il a été prouvé qu'ils prolongent la durée du temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction des plaquettes est quantitativement moindre ou de plus courte durée et est réversible.

L'efficacité de pms-DICLOFENAC, de pms-DICLOFENAC-SR et d'autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'a pas été démontrée et c'est pourquoi ils ne devraient PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies cardiovasculaires thrombo-emboliques. Les thérapies antiplaquettaires (p. ex., AAS) ne devraient PAS être discontinuées. Certaines données suggèrent que l'utilisation des AINS avec l'AAS peut significativement atténuer les effets de protection cardiovasculaire de l'AAS. (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - **Interactions médicament-médicament** - AAS ou autre AINS*).

L'administration concomitante de pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcère du tube digestif et de complications connexes.

Dyscrasies sanguines : Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir de graves conséquences.

L'anémie peut parfois se présenter chez les patients recevant des AINS, dont pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR. Cela peut être attribuable à la rétention de fluides, à la perte de sang dans l'appareil gastro-intestinal ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. Les patients suivant un traitement d'AINS à long terme, dont pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR, devraient faire vérifier leur niveau d'hémoglobine ou d'hématocrite s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie ou de perte de sang.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Comme pour tout autre AINS, incluant pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, une élévation mineure des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline) peut se produire jusqu'à une proportion de 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires durant le cours du traitement.

Des rapports de pharmacovigilance font état de cas d'hépatotoxicité médicamenteuse survenus au cours du premier mois et, parfois, au cours des 2 premiers mois de traitement, mais pouvant survenir à n'importe quel moment durant le traitement par le diclofénac. On a signalé dans le cadre de la pharmacovigilance des cas de réactions hépatiques graves incluant la nécrose hépatique, l'ictère, l'hépatite fulminante accompagnée ou non d'ictère et l'insuffisance hépatique. Certains des cas signalés se sont soldés par la mort ou par une greffe de foie.

Les médecins doivent surveiller périodiquement la fonction hépatique des patients traités par pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR. Si les résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle hépatique persistent ou se détériorent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une affection hépatique font leur apparition (p. ex., nausées, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, ictère, sensibilité au quadrant supérieur droit et symptômes pseudogrippaux) ou si d'autres manifestations surviennent (p. ex., éosinophilie, associée à une éruption cutanée, etc.), le traitement par ce médicament doit être interrompu. Des effets hépatotoxiques peuvent survenir durant l'emploi du diclofénac sans qu'il y ait de symptômes prodromaux.

Afin de réduire au minimum le risque que s'aggrave une lésion hépatique entre les dosages des transaminases, les médecins doivent indiquer aux patients quels sont les signes et les symptômes d'hépatotoxicité à surveiller ainsi que les mesures à prendre si ces signes et symptômes font leur apparition.

pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR sont contre-indiqués en présence d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie évolutive. Si ce médicament doit être prescrit à des patients qui présentent une insuffisance hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

L'emploi de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR chez le patient atteint de porphyrie hépatique commande la prudence, car il peut déclencher une crise de porphyrie.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes : Comme pour tous les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez certains patients n'ayant jamais été exposés au pms-DICLOFENAC ou au pms-DICLOFENAC-SR. Au cours de l'expérience de post-commercialisation, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'oedème angioneurotique ont été signalés chez des patients recevant pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR. pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR ne devrait PAS être administré à des patients atteints de la triade AAS. Ce syndrome s'observe typiquement chez des patients asthmatiques qui souffrent de rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou qui manifestent des bronchospasmes graves et potentiellement mortels après avoir pris de l'AAS ou un autre AINS (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Intolérance à l'AAS : pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR NE devraient PAS être administré aux patients présentant le syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire ou l'oedème angioneurotique, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème angioneurotique, la rhinite ou autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. En outre, les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Sensibilité croisée : Les patients qui sont sensibles à un AINS peuvent également être sensibles à un autre AINS.

Réactions cutanées graves : (*Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau et annexes cutanées*)

Système immunitaire

(*Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Infection - Méningite aseptique*)

Infection

pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR, comme d'autres AINS, peuvent masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique : Dans certains cas rares, on a observé chez des patients traités aux AINS, les symptômes de la méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation). Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux aigu disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposées à la maladie. Le médecin doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance à

l'égard du développement d'une telle complication.

Neurologie

Certains patients peuvent éprouver une somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, un acouphène ou une perte d'audition, de l'insomnie ou de la dépression après avoir utilisé des AINS, comme pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR. Si ces effets indésirables se manifestent, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent une vigilance.

Ophthalmologie

Certains patients ont signalé une vision floue ou réduite après avoir utilisé des AINS; cet effet peut être réversible à l'arrêt du traitement. Si de tels symptômes se produisent, l'utilisation de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR devrait être discontinuée et un examen ophtalmologique devrait être réalisé. L'examen ophtalmologique devrait être effectué régulièrement chez les patients recevant du pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR pendant une durée prolongée.

Chez le patient qui reçoit pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, l'exposition au soleil peut entraîner des réactions de photosensibilité et des troubles visuels. Il faut conseiller au patient de consulter son médecin s'il a de telles réactions.

Considérations périopératoires

*(Voir la section **CONTRE-INDICATIONS - Pontage aortocoronarien**)*

Facultés mentales

*Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS –Système nerveux**.*

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a causé une nécrose papillaire rénale et d'autres anomalies rénales. Chez les humains, on a signalé l'apparition de néphrites interstitielles aiguës accompagnées d'hématurie, d'une protéinurie légère ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

Il faut évaluer la fonction rénale périodiquement durant le traitement de longue durée (*voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations particulières et Fonction rénale***).

On a observé une insuffisance rénale due aux AINS chez des patients atteints d'affections prérénales menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Chez ces personnes, les prostaglandines du rein contribuent à la préservation de l'irrigation rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'administration d'un AINS peut donc causer une

réduction de la synthèse des prostaglandines et une altération de la fonction rénale. Les patients les plus exposés à ce genre de réaction sont ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), qui sont déshydratés, qui suivent un régime hyposodé ou qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou un dysfonctionnement hépatique, qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou des diurétiques, de même que les personnes âgées. On a signalé une insuffisance rénale grave ou menaçant la vie chez des patients dont la fonction rénale était normale ou altérée après un traitement de courte durée par les AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant les périodes de plus grand stress (p. ex., déshydratation due à une gastroentérite). L'interruption du traitement aux AINS est habituellement suivie du retour à l'état antérieur au traitement.

La prudence est de mise lorsque l'on amorce un traitement par un AINS, tel que pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, chez des patients considérablement déshydratés. Il est conseillé de réhydrater d'abord le patient avant de commencer le traitement. La prudence est également recommandée chez les patients qui présentent une néphropathie existante. (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et épreuves de laboratoire – Fonction rénale*).

Maladie rénale avancée : (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*)

Équilibre hydroélectrolytique : L'emploi d'AINS tels que pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose, qui peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et en conséquence, une augmentation de la pression artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. La prudence est donc recommandée lorsque l'on prescrit du pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque affaiblie, qui font de l'hypertension, qui sont âgés ou qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à une rétention aqueuse (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire*).

L'utilisation d'AINS comme pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR peut faire augmenter le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés chez les patients qui reçoivent des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2, de la cyclosporine, du tacrolimus, du triméthoprime ou certains diurétiques dans le cadre d'un traitement concomitant. Les électrolytes devraient être surveillés régulièrement (*voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament*).

Fonction respiratoire

L'asthme induit par l'AAS est un signe très important, à défaut d'être courant, de la sensibilité à l'AAS et aux AINS. Il est plus fréquent chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Asthme préexistant : En présence d'asthme, de rhinite allergique saisonnière, d'enflure de la muqueuse nasale (p. ex., polypes nasaux), de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou d'infection chronique des voies respiratoires (surtout accompagnée de symptômes de type rhinite allergique), les réactions aux AINS telles que l'exacerbation de l'asthme (aussi appelée intolérance aux analgésiques et asthme lié aux analgésiques), l'œdème angioneurotique ou l'urticaire sont plus fréquentes. Il est donc recommandé de prendre des précautions particulières chez le patient atteint de tels troubles (se tenir prêt à prodiguer des soins d'urgence). Il en va de même pour le patient atteint d'allergies à d'autres substances se manifestant par des réactions cutanées, un prurit ou de l'urticaire.

Fonction sexuelle et reproductive

L'utilisation de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR, comme avec tout autre médicament qui inhibe la synthèse de la cyclooxygénase et des prostaglandines, peut entraver la fertilité et n'est pas recommandée pour les femmes tentant de concevoir. Par conséquent, il est recommandé d'envisager l'interruption du traitement par pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR chez les femmes ayant des difficultés de conception ou qui font l'objet d'une investigation pour cause d'infertilité.

Peau

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves (p. ex., syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliatrice et érythème polymorphe) ont été associées à l'utilisation de certains AINS. Le taux de ces réactions est faible, et, dans la plupart des cas, ces effets ont été signalés pendant la surveillance de post-commercialisation chez des patients prenant d'autres médicaments également associés à l'apparition potentielle de ces réactions cutanées graves. La causalité n'a donc PAS encore été établie. Ces réactions présentent un danger de mort, mais elles peuvent être réversibles, pourvu que l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié soit adopté. Les patients devraient être avisés d'abandonner leur AINS et de communiquer avec leur médecin s'ils contractent une éruption cutanée. Après avoir examiné le patient, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

L'emploi de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR peut entraîner une photosensibilité aux rayons solaires ou UV se manifestant par des symptômes tels qu'un coup de soleil, une éruption cutanée, des cloques, un prurit, un érythème et une décoloration de la peau.

Populations particulières

Grossesse : L'emploi de PMS-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR est **CONTRE-INDIQUÉ** pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel, d'insuffisance rénale fœtale entraînant un oligohydramnios et du potentiel d'entraîner une parturition prolongée (voir la section TOXICOLOGIE).

PMS-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR ne doivent pas être utilisés pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, à moins que les bienfaits attendus pour la mère ne l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir la section TOXICOLOGIE).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer de façon indésirable la grossesse et le développement embryo-fœtal. Les données des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant les premiers mois de la grossesse.

Chez les animaux, il a été observé que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoque une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryo-foetale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations, dont des malformations cardiovasculaires, ont été signalées chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogénèse. Le diclofénac sodique traverse facilement la barrière placentaire.

Femmes qui allaitent : (Voir la section **CONTRE-INDICATIONS**)

Pédiatrie : Voir la section **CONTRE-INDICATIONS**.

Gériatrie : Les patients de plus de 65 ans (appelés personnes âgées ou patients âgés dans le présent document) et les patients fragiles ou affaiblis sont plus exposés à divers effets indésirables liés aux AINS; la fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose administrée et la durée du traitement. De plus, ces patients sont plus vulnérables aux ulcères et aux hémorragies. La plupart des complications mortelles liées aux accidents digestifs touchent ce type de patient. Les patients âgés sont également plus exposés aux lésions œsophagiennes basses, dont l'ulcère ou l'hémorragie.

Chez ce type de patient, il faut envisager l'administration d'une dose de départ plus faible que la dose habituellement recommandée, corriger la dose au besoin et assurer une surveillance étroite, en particulier chez les patients âgés affaiblis ou de faible poids.

Surveillance et essais de laboratoire

Système cardiovasculaire (hypertension) : Durant l'emploi de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR, il faut mesurer la tension artérielle régulièrement.

Hématologie : Durant le traitement de longue durée par pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, il faut mesurer le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, ainsi que le nombre de leucocytes, de globules rouges et de plaquettes chez tout patient qui présente des signes et des symptômes d'anémie, de perte sanguine ou de dyscrasie sanguine.

L'administration concomitante de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Fonction hépatique : La fonction hépatique (taux des transaminases sériques, bilirubine, etc.) doit être surveillée régulièrement pendant le traitement par pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR.

Fonction visuelle : Il faut examiner les yeux et la fonction visuelle périodiquement durant le traitement de longue durée par pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, ainsi qu'en présence de vision brouillée ou de baisse de la vue.

Fonction rénale : Durant l'emploi de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR, il faut surveiller la fonction rénale (diurèse, créatininémie, clairance de la créatinine, taux d'urée sanguine, etc.) du patient âgé ainsi que dans les cas suivants : insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s) existante, déshydratation, régime hyposodé, insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, dysfonctionnement hépatique et prise d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de cyclosporine ou de diurétiques.

Les électrolytes, y compris le potassium sérique, doivent être dosés périodiquement, surtout en présence d'affections telles que le diabète, l'insuffisance rénale, de même que chez les personnes âgées ou qui reçoivent un traitement concomitant par des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine, du tacrolimus, du triméthoprim et certains diurétiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Bien que l'emploi de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR (diclofénac sodique) n'ait pas entraîné tous les effets indésirables mentionnés plus loin, on s'attend que ces effets soient du même type que ceux qui sont survenus durant l'emploi de pms-DICLOFENAC RAPIDE (diclofénac potassique), car l'anion organique actif qui atteint la circulation est le même pour ces 2 types de produits.

Les effets indésirables le plus souvent liés à l'emploi du diclofénac touchent le tube digestif, la peau, le SNC et le foie. Sur le plan gastro-intestinal, les réactions les plus graves sont les ulcérations et les saignements, tandis que sur le plan dermatologique, l'érythème polymorphe (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell), quoique rare, constitue la réaction la plus grave. À l'occasion, certaines réactions ont entraîné la mort, en particulier chez les personnes âgées.

La présente section résume les données sur les effets indésirables tirées des essais cliniques, des rapports d'enquête et de la pharmacovigilance ayant porté sur le diclofénac potassique et le diclofénac sodique.

Catégories de fréquence :

Très fréquents : ≥ 10 %;

Fréquents : ≥ 1 % mais < 10 %;

Peu fréquents : $\geq 0,01$ % mais < 1 %;

Très rares : $< 0,01$ %, incluant les cas isolés.

Tableau 1. Effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %)

<i>Appareil gastro-intestinal</i>	Très fréquents	nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, crampes abdominales, flatulence, perte d'appétit
<i>Système nerveux</i>	Fréquents	étourdissements, céphalées
<i>Foie</i>	Fréquents	augmentation (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques (SGOT ou ASAT, SGPT ou ALAT).
<i>Peau et annexes cutanées</i>	Fréquents	éruption cutanée, prurit
<i>Oreille et labyrinthe</i>	Fréquents	vertige

Tableau 2. Effets indésirables moins fréquents (< 1 %)

<i>Appareil gastro-intestinal</i>	Peu fréquents	gastrite, saignements digestifs, diarrhée sanglante, méléna, hématomèse, ulcérations gastrique et intestinale (compliquées ou non de saignements ou de perforation)
	Très rares	troubles intestinaux bas (incluant rectocolite hémorragique et exacerbation de la maladie de Crohn), trouble intestinal de type diaphragmatique, hyperacidité, stomatite, glossite, langue saburrale, lésions œsophagiennes, constipation, pancréatite
<i>Système nerveux</i>	Peu fréquents	somnolence, malaises, manque de concentration, fatigue
	Très rares	troubles sensoriels, dont paresthésie, altération de la mémoire, convulsions, anxiété, tremblements, méningite aseptique, accident vasculaire cérébral (incluant accident ischémique transitoire et hémorragie cérébrale), dysgueusie
<i>Yeux</i>	Très rares	déficience visuelle (vue brouillée, diplopie)
<i>Oreille et labyrinthe</i>	Très rares	troubles de l'ouïe, acouphène

Cœur	Peu fréquents	infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, angine, arythmies, douleur thoracique
Système vasculaire	Très rares	hypertension, vascularite
Peau et annexes cutanées	Peu fréquents	urticaire
	Très rares	dermatite bulleuse, érythème, eczéma, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), érythrodermie (dermatite exfoliative), alopecie, photosensibilité, purpura, purpura d'Henoch-Schönlein
Reins et voies urinaires	Peu fréquents	œdème (facial, généralisé ou périphérique)
	Très rares	atteinte rénale aiguë (insuffisance rénale aiguë), syndrome néphrotique, anomalies urinaires (p. ex., hématurie et protéinurie), néphrite tubulo-interstitielle, nécrose médullaire rénale
Système hématologique	Très rares	thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, anémie aplasique, anémie secondaire aux saignements digestifs
Foie	Peu fréquents	troubles de la fonction hépatique, dont hépatite, nécrose hépatique, insuffisance hépatique, ictère
	Très rares	hépatite fulminante
Système immunitaire	Peu fréquents	réactions d'hypersensibilité anaphylactiques / réactions anaphylactoïdes généralisées (incluant hypotension et choc)
	Très rares	œdème de Quincke (incluant œdème facial)
Troubles psychiatriques	Très rares	désorientation, dépression, insomnie, cauchemars, irritabilité, trouble psychotique
Appareil respiratoire	Peu fréquents	asthme (incluant dyspnée)
	Très rares	pneumopathie inflammatoire
Autres		L'administration des suppositoires peut parfois causer une irritation locale, une rectite, un saignement (quoique rare) et une exacerbation des hémorroïdes.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Hépatiques : Réactions hépatiques graves, y compris nécrose hépatique, hépatite fulminante

avec ou sans ictère, et insuffisance hépatique, certaines s'étant soldées par la mort ou une greffe de foie (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique*).

Système cardiovasculaire : Réactions graves, y compris infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, angine, arythmies, douleur thoracique.

Des méta-analyses et des données pharmaco-épidémiologiques indiquent que le diclofénac est associé à un risque accru d'événements athérombotiques, en particulier lorsqu'il est administré à forte dose (*voir l'encadré de la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Troubles gastro-intestinaux : sténose gastro-intestinale, perforation pouvant causer une péritonite et colite ischémique (parfois mortelles; *voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil gastro-intestinal [GI]*).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aperçu

Effet d'autres médicaments sur la biotransformation du diclofénac : La prescription du diclofénac avec des inhibiteurs de la CYP2C9 pourrait se traduire par une augmentation significative des concentrations plasmatiques de pointe du diclofénac et de l'exposition à cet agent. Bien qu'on ne dispose d'aucunes données portant sur les interactions médicamenteuses entre pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR et les inducteurs de la CYP2C9, on ne peut exclure la possibilité d'une diminution de l'efficacité du diclofénac résultant de l'administration concomitante d'un inducteur de la CYP2C9. Un réglage de la dose peut se révéler nécessaire.

Médicaments reconnus pour causer de l'hyperkaliémie : Le traitement concomitant par des diurétiques d'épargne potassique, la cyclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des adrénolytiques peut être associé à une hausse du taux sérique de potassium, lequel doit donc faire l'objet d'une surveillance fréquente (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique*).

Tableau 3. Interactions médicamenteuses possibles établies

pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR	Commentaires
Acétaminophène	L'administration concomitante d'acétaminophène et d'AINS peut accroître le risque d'effets indésirables rénaux.
AAS ou autre AINS	<p>L'utilisation concomitante de pms-DICLOFENAC, de pms-DICLOFENAC-SR et de tout autre AINS, y compris ceux qui sont offerts sans ordonnance (p. ex., AAS et ibuprofène) dans un but analgésique et/ou anti-inflammatoire N'EST PAS conseillée en raison de l'absence de données étayant les avantages synergiques et du risque additionnel d'effets indésirables.</p> <p>L'emploi d'AAS à faible dose dans un but cardioprotecteur fait exception, quand un autre AINS est utilisé à des fins analgésiques ou anti-inflammatoires, mais il ne faut pas oublier que ce type d'association d'AINS entraîne des effets indésirables additionnels.</p> <p>Certains AINS (p. ex., ibuprofène) peuvent nuire aux effets antiplaquettaires de l'AAS à faible dose, parce qu'ils font concurrence à l'AAS pour ce qui est de l'accès au site actif de la cyclooxygénase de type 1.</p> <p>Le diclofénac sodique ne doit pas être administré avec le diclofénac potassique, car l'anion organique actif qui atteint la circulation sanguine est le même pour ces 2 types de produits.</p>

	L'administration concomitante de diclofénac et d'autres AINS ou de corticostéroïdes par voie générale peut entraîner l'augmentation de la fréquence des effets indésirables d'ordre digestif.
Alcool	La prise concomitante d'alcool et d'AINS peut accroître le risque d'effets indésirables d'ordre digestif, notamment l'ulcération et l'hémorragie.
Antiacides	L'administration concomitante d'antiacides et d'AINS peut modifier la vitesse d'absorption des AINS, mais est généralement sans effet sur le degré d'absorption de ces agents.
Anticoagulants	(Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hématologique – <i>Anticoagulants</i> .)
Antihypertenseurs	<p>Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).</p> <p>Les combinaisons d'IECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La pression artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) devraient être étroitement surveillées dans ces cas, car il peut arriver que la pression artérielle augmente de façon marquée.</p> <p>(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale)</p> <p>Il faut donc administrer ces associations de médicaments avec prudence, surtout aux personnes âgées (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire)</p>
Antiplaquettaires (y compris AAS)	Le risque d'hémorragie est accru en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire, lorsque des antiplaquettaires sont associés à des AINS tels que pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie- Effets antiplaquettaires).
Cyclosporine	La néphrotoxicité de la cyclosporine peut augmenter en raison des effets des AINS sur les prostaglandines rénales. Le patient qui prend de la cyclosporine doit donc recevoir le diclofénac en doses plus faibles que les doses habituellement prescrites.
Inducteurs de la CYP2C9	La prudence s'impose lorsque l'on prescrit du diclofénac en concomitance avec des inducteurs de la CYP2C9 (comme la rifampine), car cela peut se traduire par une baisse significative des concentrations plasmatiques du diclofénac et de l'exposition à cet agent. Un réglage de la dose peut s'imposer.
Inhibiteurs de la CYP2C9	La prudence s'impose lorsque l'on prescrit du diclofénac en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP2C9 (comme le voriconazole ou la sulfapyrazone), car cela peut se traduire par une

	augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales de diclofénac et de l'exposition à cet agent. Un réglage de la dose peut se révéler nécessaire.
Digoxine	Le diclofénac peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine, et le réglage de la dose peut se révéler nécessaire. Le dosage sérique de la digoxine est recommandé.
Diurétiques	Les résultats d'études cliniques et de la pharmacovigilance ont indiqué que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques (<i>voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale</i>). L'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique peut entraîner l'augmentation de la kaliémie, qu'il faut donc surveiller (<i>voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire – Fonction rénale</i>).
Glucocorticoïdes	Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables au niveau de l'appareil digestif, tels que des ulcères et des hémorragies, plus particulièrement chez les personnes de 65 ans et plus
Lithium	La surveillance des concentrations plasmatiques de lithium est conseillée au début et à la fin d'un traitement par les AINS, car ces concentrations peuvent augmenter. Le réglage de la dose du lithium peut se révéler nécessaire.
Méthotrexate	L'administration d'AINS, incluant pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, moins de 24 heures avant ou après l'emploi du méthotrexate commande la prudence, parce que la concentration sanguine de méthotrexate peut augmenter et entraîner des manifestations de toxicité.
Contraceptifs oraux	On ne dispose d'aucunes données relatives aux interactions médicamenteuses portant sur l'administration concomitante de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR et de contraceptifs oraux.
Hypoglycémiant oraux	Aucune potentialisation des effets des hypoglycémiant n'a été mise en évidence durant les études pharmacodynamiques lorsque ces agents ont été administrés avec du diclofénac; toutefois des cas isolés d'hypoglycémie et d'hyperglycémie exigeant le réglage de la dose d'hypoglycémiant ont été rapportés durant l'emploi du diclofénac. La surveillance de la glycémie est donc recommandée par mesure de précaution durant l'emploi simultané d'hypoglycémiant et de diclofénac. Des cas d'acidose métabolique ont également été signalés lors de l'administration concomitante de diclofénac et de metformine, particulièrement en présence d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lors de l'administration simultanée de diclofénac et de

	metformine.
Phénytoïne	Durant l'emploi concomitant de phénytoïne et de diclofénac, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne, en raison de l'augmentation escomptée de l'exposition à la phénytoïne.
Probénécide	Le probénécide peut causer une diminution de l'excrétion des AINS, donc une hausse de leur concentration sérique pouvant entraîner une augmentation de l'efficacité et/ou du risque de manifestations de toxicité des AINS. On doit surveiller étroitement le patient qui reçoit un AINS et du probénécide afin de s'assurer qu'il n'y a pas lieu de modifier les doses.
Antibiotiques de la classe des quinolones	On a signalé des cas isolés de convulsions qui auraient pu être dus à l'administration concomitante de quinolones et d'AINS.
Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS)	L'administration concomitante d'AINS, incluant pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinales (<i>voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – <u>Appareil gastro-intestinal</u></i>).
Sulfinpyrazone	La prudence s'impose lorsqu'on prescrit en concomitance du diclofénac avec des inhibiteurs de la CYP2C9 (tels que la sulfinpyrazone), car cela peut se traduire par une augmentation significative des concentrations plasmatiques de pointe du diclofénac et de l'exposition à cet agent. Un réglage posologique pourrait être nécessaire.
Tacrolimus	La néphrotoxicité du tacrolimus peut augmenter en raison des effets des AINS sur les prostaglandines rénales. Le patient qui prend du tacrolimus doit donc recevoir le diclofénac en doses plus faibles que les doses habituellement prescrites
Voriconazole	La prudence s'impose lorsqu'on prescrit en concomitance du diclofénac avec des inhibiteurs de la CYP2C9 (tels que le voriconazole), car cela peut se traduire par une augmentation significative des concentrations plasmatiques de pointe du diclofénac et de l'exposition à cet agent. Un réglage posologique pourrait être nécessaire.

Interactions médicament-aliment

L'existence d'interactions entre le diclofénac et les aliments n'a pas été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'existence d'interactions entre le diclofénac et les herbes médicinales n'a pas été établie.

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

Le diclofénac entraîne l’allongement du temps d’agrégation plaquettaire, mais ne modifie pas le temps de saignement, le temps de thrombine, le fibrinogène plasmatique ni les facteurs V, VII, VIII, IX, X, XI et XII. Des changements statistiquement significatifs des temps de Quick et de céphaline ont été observés chez des volontaires en bonne santé. Cependant, ces changements étaient en moyenne inférieurs à 1 seconde dans les 2 cas, et il est peu probable qu’ils aient une portée clinique.

Si les anomalies décelées grâce aux tests de la fonction rénale ou hépatique, ou aux analyses hématologiques, persistent ou s’aggravent, il faut en assurer un suivi étroit, parce qu’elles peuvent être liées au traitement.

Effets du médicament sur le mode de vie

Tout patient qui a des troubles visuels, des étourdissements, des vertiges, de la somnolence ou d’autres troubles du système nerveux central durant l’emploi de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR doit éviter de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Personnes âgées : Il faut envisager d’administrer au patient âgé une dose de départ plus faible que la dose habituellement recommandée, puis régler la dose au besoin, en assurant une surveillance étroite. La prudence est de mise, en particulier chez les patients âgés affaiblis ou de faible poids (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières - Personnes âgées*).

Maladie cardiovasculaire ou facteurs de risque cardiovasculaire : Le traitement par pms-DICLOFENAC (diclofénac sodique) ou par pms-DICLOFENAC-SR est déconseillé en présence de maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque congestive [classes II à IV de la NYHA], cardiopathie ischémique, maladie artérielle périphérique), de maladie cérébrovasculaire ou d’hypertension non maîtrisée, ou en présence de facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). Dans de tels cas, on n’optera pour un traitement par pms-DICLOFENAC ou par pms-DICLOFENAC-SR qu’après avoir soigneusement pesé le pour et le contre (*voir l’encadré de la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Insuffisance rénale : L’emploi de pms-DICLOFENAC et de pms-DICLOFENAC-SR est contre-indiqué en cas d’insuffisance rénale grave ou d’aggravation d’une néphropathie (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*). En présence d’une atteinte rénale, il faut envisager d’administrer pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR à une dose plus faible (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Fonction rénale*).

Insuffisance hépatique : L’emploi de pms-DICLOFENAC et de pms-DICLOFENAC-SR est contre-indiqué en cas d’insuffisance hépatique grave ou d’hépatopathie évolutive (*voir la section*

CONTRE-INDICATIONS). En présence d'une atteinte hépatique, il faut envisager d'administrer pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR à une dose plus faible (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique*).

Posologie recommandée et réglage posologique

Le traitement d'entretien est le seul usage prévu de pms-DICLOFENAC et de pms-DICLOFENAC-SR.

On recommande généralement de régler la posologie en fonction de chaque patient. Il est possible de réduire au minimum le risque d'effets indésirables en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée minimale nécessaire pour maîtriser les symptômes.

Comprimés pms-DICLOFENAC dosés à 25 mg et 50 mg (entérosolubles)

Le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose peut recevoir pms-DICLOFENAC sous forme de comprimés entérosolubles dans les cas suivants :

- il a déjà commencé à prendre des comprimés entérosolubles à la plus faible dose (75 mg) quotidienne fractionnée en 3 prises, mais n'a pas répondu à l'administration de cette dose minimale, de sorte qu'il a fallu l'augmenter.
- La dose quotidienne maximale recommandée est de 100 mg.

Prendre pms-DICLOFENAC avec de la nourriture et avaler les comprimés entiers.

Comprimés pms-DICLOFENAC-SR dosés à 75 et 100 mg (comprimés à libération lente)

- Le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose qui reçoit du diclofénac sodique en dose d'entretien de 75 mg/jour peut passer à pms-DICLOFENAC-SR, pris à raison de 75 mg, 1 fois par jour, le matin ou le soir.
- Le patient qui reçoit du diclofénac sodique en dose d'entretien de 100 mg/jour peut passer à pms-DICLOFENAC-SR, pris à raison de 100 mg, 1 fois par jour, le matin ou le soir.
- La dose quotidienne maximale recommandée est de 100 mg.

Prendre les comprimés pms-DICLOFENAC-SR entiers avec un liquide, de préférence aux repas.

Suppositoires pms-DICLOFENAC

- On peut administrer un suppositoire pms-DICLOFENAC à 50 ou 100 mg en remplacement de la dernière des doses orales de la journée.
- La dose quotidienne maximale recommandée est de 100 mg.

Dose oubliée

Le patient qui oublie une ou plusieurs doses de pms-DICLOFENAC en comprimés dosés à 50 mg ou en suppositoires dosés à 50 mg ou 100 mg, ou de pms-DICLOFENAC-SR en comprimés dosés à 75 mg ou 100 mg, ne doit pas augmenter la dose de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR pour compenser la ou les doses oubliées, mais plutôt reprendre le traitement dès que possible suivant l'horaire prescrit.

SURDOSAGE

Pour traiter un cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

Le surdosage du diclofénac n'entraîne pas de tableau clinique caractéristique. Le surdosage peut causer des symptômes tels que des vomissements, une hémorragie digestive, de la diarrhée, des étourdissements, un acouphène ou des convulsions. En cas d'intoxication grave, des lésions rénales et hépatiques aiguës peuvent survenir.

Mesures thérapeutiques

Le traitement de l'intoxication aiguë par les AINS, incluant pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, repose essentiellement sur les soins de soutien et la suppression des symptômes. On recommande un traitement d'appoint et symptomatique en présence des complications suivantes : hypotension, insuffisance rénale, convulsions, irritation gastro-intestinale ou dépression respiratoire. Les mesures particulières comme la diurèse forcée, la dialyse ou l'hémo perfusion ne permettent vraisemblablement pas d'éliminer les AINS, incluant pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, en raison de la forte affinité de ces agents pour les protéines et de leur importante biotransformation. On peut envisager d'administrer du charbon activé après l'ingestion d'une surdose éventuellement toxique et de décontaminer l'estomac (p. ex., vomissements provoqués ou lavage gastrique) après l'ingestion d'une surdose pouvant menacer la vie.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le diclofénac sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Son mode d'action n'est pas entièrement connu, mais on sait que le diclofénac n'agit pas sur l'axe hypophysosurrénalien. Le diclofénac sodique inhibe la synthèse des prostaglandines en s'opposant à l'action des synthétases des prostaglandines. Cet effet inhibiteur pourrait expliquer en partie son mode d'action.

Pharmacodynamie

Les effets de pms-DICLOFENAC et de pms-DICLOFENAC-SR reposent en grande partie sur

l'inhibition des cyclooxygénases de types 1 et 2 (COX-1 et COX-2). Ces enzymes présentes partout dans l'organisme participent à la production des prostaglandines, qui sont d'importants médiateurs de la douleur, de la fièvre et des réactions d'adaptation et de protection de nombreux organes et tissus (enflammés).

Pharmacocinétique

Absorption : Chez l'humain, le diclofénac sodique est rapidement et presque entièrement absorbé et distribué dans le sang, le foie et les reins. Les concentrations plasmatiques sont directement proportionnelles à la dose administrée. Il n'y a pas d'accumulation, dans la mesure où on respecte les intervalles d'administration recommandés.

L'enrobage entérosoluble des comprimés à 50 mg peut retarder l'absorption du médicament. L'absorption est plus rapide quand le médicament est pris à jeun ($T_{\max} = 2,5$ heures) plutôt qu'avec un repas ($T_{\max} = 6$ heures), mais, dans les 2 cas, la biodisponibilité reste la même. En moyenne, la concentration plasmatique maximale moyenne de 1,5 µg/mL (5 µmol/L) est atteinte 2 heures après l'ingestion d'un comprimé entérosoluble à 50 mg.

La C_{\max} est atteinte au moins 4 heures environ après l'administration du diclofénac sodique à libération lente. La concentration plasmatique du médicament demeure soutenue alors que, dans le cas du comprimé entérosoluble, elle revient pratiquement à la valeur de départ. La concentration plasmatique moyenne de 13 ng/mL (40 nmol/L) est atteinte 24 heures après l'administration de diclofénac sodique à libération lente 100 mg, et 16 heures après celle de diclofénac sodique à libération lente 75 mg (prise unique). La concentration minimale est d'environ 22 à 25 ng/mL (70 à 80 nmol/L) durant le traitement par le diclofénac sodique à libération lente 100 mg (1 fois par jour) ou par le diclofénac sodique à libération lente 75 mg (2 fois par jour). Durant les études pharmacocinétiques, aucune accumulation de diclofénac sodique n'est survenue après l'administration répétée de comprimés diclofénac sodique à libération lente 100 mg (1 fois par jour) ou diclofénac sodique à libération lente 75 mg (2 fois par jour).

Les suppositoires agissent plus rapidement, mais sont absorbés plus lentement que les comprimés entérosolubles. La C_{\max} correspond approximativement aux deux tiers de celle qui est atteinte après la prise d'une dose orale équivalente de 50 mg sous forme de comprimé entérosoluble. La C_{\max} est atteinte dans un délai de 1 heure (T_{\max}). Après l'administration par voie rectale, les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du diclofénac inchangé se situent dans la plage des valeurs obtenues après la prise orale de doses équivalentes de comprimés entérosolubles. Étant donné que la moitié environ de la substance active est métabolisée durant le premier passage hépatique (« effet de premier passage »), l'ASC mesurée après l'administration par voie orale ou rectale est égale à environ la moitié de celle qu'on observe après l'administration d'une même dose par voie parentérale.

Distribution : Le diclofénac sodique se lie dans une forte proportion (99 %) à l'albumine sérique. Le volume apparent de distribution est de 0,12 à 0,17 L/kg. D'après les résultats d'études menées chez des patients arthritiques atteints d'épanchements articulaires, le diclofénac administré en dose unique (par voie orale ou intramusculaire) se distribue dans le liquide synovial, où le T_{\max} est plus long de 2 à 4 heures que dans le plasma. Dans les 4 à 6 heures qui suivent l'administration,

la concentration du médicament dans le liquide synovial dépasse la concentration plasmatique, et elle peut demeurer plus élevée que celle-ci pendant une période allant jusqu'à 12 heures. La demi-vie d'élimination est au moins 3 fois longue dans le liquide synovial que dans le plasma.

De faibles concentrations de diclofénac (100 ng/mL) ont été décelées dans le lait maternel chez une mère qui allaitait. La quantité estimée de diclofénac ingéré par le nourrisson allaité est équivalente à une dose de 0,03 mg/kg/jour (*voir la section* **CONTRE-INDICATIONS**).

Biotransformation : Le diclofénac subit une ou plusieurs hydroxylations et méthyloxylation, produisant les dérivés 3'-, 4'- et 5-hydroxylés, 4'-5-hydroxylé et 3'-hydroxy-4'-méthoxylé du diclofénac. Ces métabolites phénoliques sont pour la plupart inactifs et, tout comme la molécule mère, sont principalement transformés en composés glucuroconjugués.

Élimination : La clairance plasmatique du diclofénac est de 263 ± 56 mL/min. Après l'administration de diclofénac par voie orale, la demi-vie terminale moyenne est de 1,8 heure dans le plasma. Chez l'être humain, environ 60 % du médicament et de ses métabolites sont éliminés dans les urines. Le reste est éliminé par voie biliaire, dans les fèces. Plus de 90 % de la dose administrée par voie orale se retrouvent dans les produits d'élimination dans les 72 heures. Environ 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale : En présence d'insuffisance rénale, le comportement cinétique observé après une prise unique ne permet pas de conclure que la substance active s'accumule sous forme inchangée durant l'emploi du produit suivant l'horaire d'administration habituel. En présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min, on évalue que la concentration plasmatique des métabolites hydroxylés est environ 4 fois plus élevée à l'état d'équilibre que chez le sujet sain. Cependant, les métabolites finissent par être éliminés dans la bile. Bien que la substance pharmacologiquement active ne semble pas s'accumuler, il est recommandé d'administrer pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale (p. ex., DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s) (*voir la section* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale**). pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR sont contre-indiqués en présence de détérioration grave ou évolutive de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min [0,5 mL/s]) (*voir la section* **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance hépatique : D'après une étude portant sur 10 patients atteints de troubles de la fonction hépatique (hépatite chronique et cirrhose non décompensée) auxquels on a administré une dose unique de 100 mg de diclofénac sodique par voie orale, le comportement cinétique et la biotransformation du diclofénac sodique étaient semblables à ceux qu'on observe chez des patients exempts de trouble hépatique.

Pédiatrie : L'emploi de pms-DICLOFENAC et de pms-DICLOFENAC-SR est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 16 ans (*voir la section* **CONTRE-INDICATIONS**).

Gériatrie : L'absorption, la biotransformation et l'excrétion de pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR ne semblent pas différer significativement chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Protéger les comprimés de la chaleur (conserver à une température entre 15 °C et 30 °C) et de l'humidité.

Protéger les suppositoires de la chaleur (conserver à une température entre 15 °C et 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés pms-DICLOFENAC (diclofénac sodique) à 25 mg :

Comprimé entérosoluble brun clair, rond et légèrement biconvexe, portant l'inscription "P" d'un côté et "25" de l'autre.

Flacons de 100 comprimés.

Comprimés pms-DICLOFENAC (diclofénac sodique) à 50 mg :

Comprimé entérosoluble brun clair, rond et légèrement biconvexe, portant l'inscription "P" d'un côté et "50" de l'autre.

Flacons de 100 comprimés et 500 comprimés.

Comprimés à libération lente pms-DICLOFENAC (diclofénac sodique) à 75 mg :

Comprimé dragéifié, rose pâle, triangulaire et biconvexe, portant l'inscription "P" d'un côté et "SR/75" de l'autre.

Flacons de 100 comprimés et 500 comprimés.

Comprimés à libération lente pms-DICLOFENAC (diclofénac sodique) à 100 mg :

Comprimé dragéifié, rose, rond et biconvexe, portant l'inscription "P" d'un côté et "SR/100" de l'autre.

Flacons de 100 comprimés et 500 comprimés.

Suppositoires pms-DICLOFENAC (diclofénac sodique) à 50 mg et 100 mg :

Suppositoire blanc à blanc jaunâtre, en forme de torpille, à surface lisse et à odeur de corps gras. Boîtes de 30 suppositoires.

Composition :

Comprimés entérosolubles pms-DICLOFENAC (diclofénac sodique) à 25 mg et 50 mg :

Chaque comprimé contient un ingrédient médicamenteux, le diclofénac sodique, et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dérivés de l'huile de ricin, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, encre noire, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose, oxydes de fer, polyéthylène glycol, polyvidone, stéarate de magnésium, talc.

Comprimés à libération lente pms-DICLOFENAC-SR (diclofénac sodique) à 75 mg et 100 mg :

Chaque comprimé contient un ingrédient médicamenteux, le diclofénac sodique, et les ingrédients non médicinaux suivants : alcool cétylique, cire de carnauba, composés cellulose, dioxyde de titane, encre noire, dioxyde de silice colloïdale, hypromellose, oxyde de fer rouge, polysorbate 80, polyvidone, saccharose, stéarate de magnésium, talc.

Suppositoires pms-DICLOFENAC (diclofénac sodique) à 50 mg et 100 mg :

Chaque suppositoire contient un ingrédient médicamenteux, le diclofénac sodique, et les ingrédients non médicinaux suivants : glycérides semisynthétisés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

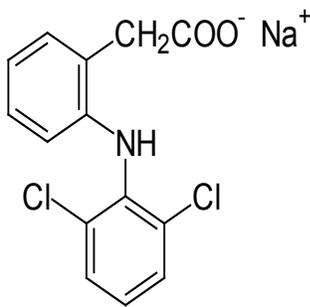
Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : diclofénac sodique

Dénomination chimique : {*o*-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl} acétate de sodium

Formule et masse moléculaires : $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$; 318,1

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre blanche à blanchâtre ayant un goût salé et amer. À la température de 25 °C, 2 % du diclofénac sodique se dissolvent dans l'eau (pH de 7,7). Cette substance est pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses acides.

ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques avec répartition aléatoire portant sur les comprimés de diclofénac sodique, les suppositoires et les comprimés à libération lente N'ÉTAIENT PAS conçus pour permettre la détection de différences quant aux effets indésirables cardiovasculaires durant le traitement prolongé.

Toutefois, les résultats de vastes études observationnelles menées dans la population, de méta-analyses et de revues systématiques portent à croire que l'emploi du diclofénac est associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires de nature thrombotique, incluant l'infarctus du myocarde et l'accident ischémique cérébral. Les résultats de certaines études suggèrent que le risque cardiovasculaire est lié à la dose et à la durée de l'exposition au diclofénac, et que les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire s'exposent à des risques plus importants.

Des méta-analyses de nombreux essais cliniques avec répartition aléatoire démontrent que le diclofénac est associé à un risque accru d'AVC, de décès d'origine cardiovasculaire et de décès toutes causes confondues par rapport au placebo. Des données indiquent également que ce médicament pourrait être associé à un risque d'événements cardiovasculaires de nature thrombotique plus élevé que celui auquel sont associés les autres AINS, en particulier lorsqu'il est administré à forte dose (150 mg par jour).

Les renseignements qui suivent ont étayé la demande d'homologation originale et ses modifications subséquentes. Les études citées ont été menées conformément aux normes et aux règlements en vigueur au moment de leur tenue.

Comprimés entérosolubles

L'innocuité et l'efficacité des comprimés entérosolubles de diclofénac sodique dans le traitement des affections rhumatismales ont été étudiées dans le cadre d'études cliniques contrôlées de courte durée et de longue durée (3 mois) suivies de volets de prolongation contrôlés et non contrôlés. La majorité des essais comparatifs ont été menés à double insu et ont comporté des comparaisons avec un placebo ou l'indométacine à l'intérieur de mêmes groupes ou entre groupes. L'AAS, l'ibuprofène, la phénylbutazone et l'acétaminophène ont également servi d'agents de comparaison.

Quand les comprimés entérosolubles de diclofénac sodique ont été homologué, son innocuité et son efficacité dans le soulagement des signes et des symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde (PR) avaient été mises au jour dans le cadre d'essais cliniques comparatifs prospectifs de courte durée portant sur 105 patients atteints d'arthrose et 654 patients souffrant de PR. Les agents de comparaison employés durant ces essais comprenaient l'indométacine, l'AAS, l'acétaminophène et l'ibuprofène.

Plusieurs des essais de longue durée à double insu visant à comparer l'administration 3 fois par jour des comprimés entérosolubles de diclofénac sodique à celle de l'indométacine s'étaient sur 3 mois. Les patients avaient reçu l'un ou l'autre de ces agents en doses allant de 50 à 125 mg. Chez les patients atteints de PR, on n'a pas observé de différence nette en ce qui a trait à l'effet

thérapeutique de ces 2 agents.

On a également comparé l'innocuité et l'efficacité des comprimés entérosolubles de diclofénac sodique et de l'indométacine dans le soulagement des signes et des symptômes de la PR dans le cadre d'essais de plus longue durée s'étalant sur 6 à 30 mois.

Comprimés à libération lente

Les études de biodisponibilité ont permis de constater que l'absorption du diclofénac est comparable, que ce principe actif soit pris sous forme de comprimés à libération lente ou de comprimés entérosolubles. La C_{max} est atteinte environ 4 heures après l'administration d'un seul comprimé à libération lente dosé à 100 mg. L'administration répétée de comprimés à libération lente durant 7 jours ou plus ne s'est pas traduite par l'accumulation du diclofénac, et la prise d'aliments n'a pas modifié l'absorption de cette substance.

L' ASC_{0-24} consécutive à l'administration de doses multiples de comprimés à libération lente dosé à 75 mg (toutes les 12 heures) s'est révélée équivalente à celle qu'entraîne la prise des comprimés entérosolubles à 50 mg toutes les 8 heures; cette observation indique que, dans le traitement de la PR et de l'arthrose, le comprimé à libération lente à 75 mg constitue une solution de rechange efficace et souhaitable au comprimé entérosoluble dosé à 50 mg.

L'innocuité et l'efficacité du diclofénac sodique à libération lente à 100 mg ont été mises au jour dans le cadre d'un essai clinique de courte durée (2 semaines), mené à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, et comportant une comparaison avec les comprimés entérosolubles de diclofénac sodique et un placebo chez des patients atteints de PR révélée à l'âge adulte. Un deuxième essai comparatif a porté sur des patients atteints d'arthrose de la hanche et du genou établie. Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 présentations de diclofénac.

Suppositoires

La compilation des données relatives à la biodisponibilité du diclofénac sodique pris sous diverses formes (comprimés entérosolubles et suppositoires) a permis de constater que le délai de survenue de la C_{max} était légèrement plus court après l'administration des suppositoires (de 0,5 à 2 heures) qu'après celle des comprimés entérosolubles (de 1 à 3 heures), et que les valeurs des $ASC_{(corr)}$ relatives au diclofénac sodique inchangé étaient directement proportionnelles aux doses administrées, peu importe la forme galénique employée.

L'administration 1 fois par jour de 100 mg de diclofénac sodique ou d'indométacine sous forme de suppositoires a entraîné la diminution ou la disparition des symptômes d'arthrose chez au moins 75 % des patients après 1 semaine de traitement. Sur le plan de l'efficacité, aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitement.

Tableau 4 Résumé des 3 essais cliniques portant sur le suppositoire de diclofénac sodique et l'arthrose

Plan de l'essai	Patients	Durée du traitement	Traitement, dose/jour	Paramètres d'efficacité
Double insu, groupes parallèles	98	7 jours	- suppositoires de diclofénac sodique à 100 mg - suppositoires d'indométacine à 100 mg	- Intensité de la douleur au repos et à la mobilisation

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le diclofénac sodique est un dérivé de l'acide phénylacétique dont les propriétés anti-inflammatoires ont été observées dans divers modèles pharmacologiques.

In vitro et à des concentrations équivalentes à celles qui sont atteintes chez l'humain, le diclofénac sodique n'inhibe pas la biosynthèse du protéoglycane dans le cartilage.

Activité anti-inflammatoire chez le rat

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée par mesure de l'inhibition de l'œdème de la patte (provoqué par une solution de carragénine ou une suspension de kaolin) et de la réduction de l'arthrite provoquée par un adjuvant (adjuvant de Freund).

Préparation	Inhibition de l'œdème provoqué	
	Carragénine DE ₅₀ (mg/kg) voie orale*	Kaolin DE ₅₀ (mg/kg) voie orale*
Diclofénac sodique	2,1	1,2

* Dose efficace moyenne (ED₅₀) calculée par interpolation graphique à partir d'au moins 3 doses

Inhibition des prostaglandines

Il existe une étroite corrélation entre certaines réactions fébriles et l'augmentation du taux des prostaglandines dans le cerveau. Le diclofénac (0,5 µg/mL) entraîne une diminution de la formation des prostaglandines E₂ parallèle à son action antipyrétique, sans causer d'hypothermie chez l'animal afébrile. En ce qui a trait à la synthèse in vitro des prostaglandines, la concentration inhibitrice moyenne (CI₅₀) est de 1,6 µM/L.

Adhésivité plaquettaire

Chez le lapin, l'administration d'une dose de 15 µg/mL de diclofénac réduit de 50 % l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène. La même dose exerce un effet semblable sur l'adhésion provoquée par l'ADP. Administré par gavage à la dose de 10 mg/kg, le diclofénac protège le

lapin de l'action létale de la thrombokinasé, sans occasionner d'effet délétère.

Tolérabilité digestive

Chez le rat, l'administration de 17 mg/kg de diclofénac sodique par voie orale a entraîné une perte sanguine de 150 µL durant une période de 72 heures, comme l'administration d'érythrocytes marqués au Cr⁵¹ a permis de le mesurer.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)	Intervalle de confiance de 95 % (mg/kg)
Souris	orale	389	197 à 595
	i.v.	133	126 à 140
Rat	orale	173	133 à 213
	i.v.	106	80 à 132
Cobaye	orale	1110	950 à 1270
	i.v.	127	123 à 132
Lapin	orale	194	151 à 259

La bradycardie et les convulsions figuraient parmi les symptômes.

Chez les animaux qui sont morts, l'autopsie a le plus souvent mis en évidence une irritation gastrique, une perforation et leurs séquelles.

Toxicité chronique

ESPÈCES	DURÉE D'ADMINISTRATION	DOSE QUOTIDIENNE (mg/kg, voie orale)		
		Aucun signe d'intoxication	Signes réversibles de toxicité, surtout digestive	Dose létale minimale
Rat	3 mois	2	-	6
	6 mois	1	2	4
	98 semaines	0,25	-	1
Chien	3 mois	-	0,5	2
Singe rhésus	6 mois	-	5 à 15	75
Babouin	12 mois	-	5	10

On a administré du diclofénac sodique à des rats mâles et femelles à raison de 0,25, 1,0 et 2,0 mg/kg par jour, par voie orale, pendant 59 semaines (groupe dose élevée) à 98 semaines (groupes doses intermédiaire et faible). En raison du taux élevé de mortalité lié à la dose, on a

arrêté l'administration de la dose élevée après 59 semaines. Le taux élevé de mortalité était dû à des ulcérations graves du tractus gastro-intestinal (proportionnelles à la dose) accompagnées d'ulcères perforés conduisant à une péritonite et à ses séquelles. L'augmentation du poids et la consommation de nourriture étaient semblables dans les groupes traités et le groupe témoin. Dans les groupes qui recevaient la dose élevée et la dose intermédiaire, les examens hématologiques ont révélé une leucocytose neutrophile et de l'anémie, plus particulièrement chez les femelles à la 52e et la 98e semaine respectivement. Les femelles tendent à développer une hypertrophie des surrénales et finissent par manifester une baisse de glucose et une hausse de la phosphatase alcaline. On a effectué des études histologiques sur le tissu des animaux témoins et des animaux recevant les doses intermédiaire et faible. On a observé les modifications suivantes liées au médicament : ulcération de la muqueuse de l'intestin grêle, lymphangiectasie, hypoplasie lymphoïde, hypoplasie des cellules plasmatiques des ganglions mésentériques, foyers d'hyperplasie hépatocytaire, atrophie de la corticosurrénale et prostatite. On n'a pas remarqué d'incidence accrue des tumeurs dans les groupes traités, par comparaison au groupe témoin.

On a administré du diclofénac sodique 1 fois par jour sous forme de capsules de gélatine à des babouins (espèce *Papio*) à raison de 0, 5, 15 mg/kg (dose ramenée à 10 mg/kg le 254^e jour) et de 50 mg/kg/jour (dose ramenée à 30 mg/kg le 38^e jour) pendant 52 semaines. À toutes les doses administrées, le diclofénac a produit l'ulcération du tube digestif. Dans le groupe recevant la plus faible dose, l'ulcération se limitait au côlon, mais elle touchait également l'estomac et l'intestin grêle dans les 2 autres groupes. Le poids corporel des animaux traités était inférieur à celui des animaux témoins. Une autre manifestation évidente était la constipation, accompagnée d'épisodes de diarrhée. Dans tous les groupes traités, on a observé une baisse de l'albuminémie liée à la dose. On a également observé de l'anémie et une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire dans le groupe recevant la plus forte dose. Les animaux témoins et ceux qui recevaient les doses faible et intermédiaire n'ont eu aucune lésion intestinale. La consommation de nourriture et le gain pondéral étaient dans les limites de la normale. Les paramètres hématologiques étaient comparables chez les animaux traités et témoins, et l'albuminémie est revenue près des valeurs normales.

Études portant sur la reproduction

Rat : On a administré des doses de 2 et 4 mg/kg/jour par voie orale à des rats mâles et femelles sans observer d'effet visible sur la fertilité. Les doses ont été administrées avant l'accouplement et durant les périodes d'accouplement, de gestation et de lactation. À la plus forte dose, on a observé une gestation prolongée et une dystocie. Les 2 doses ont eu des effets embryotoxiques (faible poids à la naissance, mortalité), mais ces effets étaient minimes à la dose de 2 mg/kg/jour. La survie et la croissance étaient comparables chez les petits des animaux traités et témoins, sauf pour un léger retard de croissance dans le groupe recevant la plus forte dose.

Souris et rat : Des études de tératologie avec des doses orales de 2, 3, 10 et 20 mg/kg/jour n'ont révélé aucun effet tératogène chez les fœtus. Aux doses plus élevées, on a observé des effets gastro-intestinaux marqués chez les mères et une toxicité marquée chez les fœtus (poids réduit à la naissance et augmentation de la mortalité).

Lapin : Les femelles gravides recevant des doses orales de 5 ou 10 mg/jour durant toute la période de gestation ont présenté une augmentation des taux de résorptions liées à la dose, une

diminution du poids fœtal, et des anomalies du squelette. On a observé une nette embryotoxicité à la dose la plus élevée, mais aucune donnée ne vient appuyer l'existence d'un effet tératogène.

L'administration d'AINS (y compris le diclofénac) a inhibé l'ovulation chez la lapine ainsi que l'implantation et la placentation chez la rate, de même qu'entraîné la fermeture prématurée du canal artériel chez la rate gravide. Chez la rate, la toxicité maternelle du diclofénac a été associée à des dystocies, à la gestation prolongée, à la diminution de la survie fœtale et au retard de croissance intra-utérine. Les légers effets du diclofénac sur les paramètres de reproduction et sur l'accouchement, de même que le rétrécissement du canal artériel in utero sont des conséquences prévisibles du traitement par des agents de cette classe d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (*voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières***).

Études de mutagénicité

On a effectué des études de mutagénicité in vitro en utilisant des bactéries avec ou sans activité microsomique, et des cellules mammaliennes. Des études in vivo ont également été menées. Aucune étude n'a mis en évidence un effet mutagène produit par le diclofénac sodique.

Études de cancérogénicité

Les études de carcinogénicité menées à long terme chez des rats auxquels on avait administré 2 mg/kg/jour de diclofénac sodique n'ont pas révélé d'augmentation significative de l'incidence des tumeurs. On a cependant remarqué une tendance liée à la dose des manifestations suivantes : chez les femelles - hyperplasie médullosurrénale, fibroadénomes du sein, et fibromes tissulaires sous-cutanés, et chez les mâles - adénomes à cellules C de la thyroïde. Sur le plan de l'incidence, les différences entre les divers groupes, y compris le groupe témoin, étaient légères et reflétaient la variation dans la spontanéité de ces lésions, courantes chez les rats de laboratoire âgés.

Dans une étude de 2 ans chez les souris, seuls les témoins et les animaux recevant les deux doses quotidiennes les plus faibles (0,1 et 0,3 mg/kg) ont survécu assez longtemps pour permettre d'évaluer le potentiel carcinogène. Les deux doses quotidiennes plus élevées (1 et 2 mg/kg) ont entraîné une durée de vie écourtée, en particulier chez les mâles, résultant d'une ulcération ou d'une perforation de l'intestin grêle (ou des deux), ce qui a empêché de faire une évaluation. La sensibilité connue des rongeurs aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui se traduit par un taux de mortalité élevé à des doses proches de la dose thérapeutique, est considérée comme spécifique aux rongeurs. Le diclofénac sodique n'a pas eu d'effet carcinogène chez les souris observées dans le cadre de cette étude.

RÉFÉRENCES

1. Appelboom T, Balthazar-Letawe D, Boes P, Claessens J, Famaey JP. Étude du VOLTAREN suppositoires à 100 mg dans l'ostéo-arthrose. *Brux-Med* 1976; 56 (6) : 273-277
2. Bijlsma A. The long-term efficacy and tolerability of VOLTAREN (diclofenac sodium) and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Supp* 1978; 22 : 74-80
3. Bodem H, Haringer E, Maier-Lenz H. Open multicentre study comparing the efficacy and tolerability of diclofenac sodium and piroxicam in degenerative joint diseases. IN : VOLTAREN - new findings. Proceedings of an International Symposium on VOLTAREN held in Paris on 22nd June 1981 during the 15th International Congress of Rheumatology. Hans Huber Publishers, Bern Stuttgart, Vienna 1982, pp 66-67.
4. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Diclofenac sodium : A review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* 1980; 20 : 24-48
5. Ciccolunghi SN, Chaudri HA, Schubiger BI, Reddrop R. Report on a long-term tolerability study of up to two years with diclofenac sodium (VOLTAREN). *Scand J Rheumatol (Suppl)* 1978; 22 : 86-96
6. Dittrich P, Kohler G, Braun H-D. Concentration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflamed tissue and in plasma. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1982; 319
7. Ehmann L, Tyberghein JM. Diclofenac suppositories in osteoarthritis. A double-blind comparison with indomethacin. *Practitioner* 1981; 225 : 757-758
8. Fowler PD. Voltarol : Diclofenac sodium. *Clin Rheum Dis* 1979; 5 (2) : 427-464
9. Hartman AP, Astorga G, Badia J, Gentiletti R, Loizzi I, Pucaar I, *et al.* Comparison of VOLTAREN slow release once daily and VOLTAREN twice daily with placebo in rheumatoid patients. IXth Europ Congr Rheumatol, Wiesbaden, 2 au 8 septembre 1979. Résumé
10. Hirohata K, Hsing LF Clinical evaluation of VOLTAREN suppositories in osteoarthritis of the knees. *Rinsho Kenkyu* 1979; 56 (1) : 163-174
11. Menasse R, Hedwall PR, Krawtz J, Pericin C, Riesterer L, Sallmann A, *et al.* Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. *Scand J Rheumatol (Suppl)* 1978; 22 : 5-15
12. Osnes M, Larsen S, Eidsaunet W, Thom E. Effect of diclofenac and naproxen on gastroduodenal mucosa. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26 (3) : 399-405
13. Riess W, Stierlin H. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent VOLTAREN. *Scand J Rheumatol (Suppl)* 1978; 22 : 17-29
14. Rossi FA, Baroni L. A double-blind comparison between diclofenac sodium and ibuprofen in osteoarthritis. *J Int Med Res* 1975; 3 : 267-274
15. Schubiger BI, Ciccolunghi SN, Tanner K. Comparative tolerability of diclofenac and indomethacin suppositories in rheumatic disease. *Pharmatherapeutica* 1978; 2 (2) : 114-119

16. Schubiger BI, Ciccolunghi SN, Tanner K. Once daily dose treatment with a non-steroidal anti-rheumatic drug (diclofenac) in osteoarthritis. *J Int Med Res* 1980; 8 : 167-174
17. Siraux P. Diclofenac (VOLTAREN) for the treatment of osteo-arthrosis : A double-blind comparison with naproxen. *J Int Med Res* 1977; 5 : 169-174
18. Srivastava DN, Bhattacharya SK, Sanyal AK. Effect of some prostaglandin synthesis inhibitors on the antinociceptive action of morphine in albino rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1978; 5 : 503-509
19. Stierlin H, Faigle JW, Colombi A. Pharmacokinetics of diclofenac sodium (VOLTAREN) and metabolites in patients with impaired renal function. *Scand J Rheumatol (Suppl)* 1978; 22 : 30-35
20. Tausch G, Ebner W. Results of a multicentre clinical study of VOLTAREN slow-release in patients with osteoarthritis. *Verh Dtsch Ges Rheumatol* 1980; 6 : 350-353 Résumé
21. Information Letter, Health Protection Branch. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. DD-33; 21 août 1985
22. LIGNE DIRECTRICE de Santé Canada : Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Date d'entrée en vigueur : 23 novembre 2006.
23. Monographie de Produit: [®]Voltaren and Voltaren SR, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc, Date de révision: 21 juin 2016, numéro de contrôle 193384.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}pms-DICLOFENAC
^{Pr}pms-DICLOFENAC SR
(diclofénac sodique)

Veillez lire le présent dépliant chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, au cas où de nouveaux renseignements y auraient été ajoutés.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée par suite de l'homologation de pms-DICLOFENAC et de pms-DICLOFENAC-SR pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR. Pour toute question au sujet de ces médicaments, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR pour soulager la douleur et réduire l'enflure associées à la polyarthrite rhumatoïde et à l'arthrose, y compris l'arthropathie dégénérative de la hanche.

Les effets de ce médicament :

pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR (diclofénac sodique) sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui peuvent réduire la production par votre corps de prostaglandines (substances chimiques), qui causent la douleur et l'enflure.

En tant qu'AINS, pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR N'entraîneront PAS la guérison de votre maladie rhumatismale ni n'empêcheront son aggravation. pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR ne peuvent que soulager la douleur et réduire l'enflure tant et aussi longtemps que vous continuez de prendre ces médicaments.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

NE prenez PAS pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR si l'un des cas suivants s'applique à vous :

- pontage aortocoronarien (prévu ou subi récemment);
- insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- hémorragie cérébrale ou autres troubles hémorragiques;
- grossesse en cours (28 semaines ou plus);
- allaitement (prévu ou en cours);
- allergie (hypersensibilité) au diclofénac sodique ou à l'aspirine (acide acétylsalicylique [AAS]), ou à d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou à tout ingrédient non médicinal contenu dans pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR;
- ulcère (évolutif);

- saignement ou perforation de l'estomac ou des intestins (évolutif);
- maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
- maladie du foie (évolutive ou grave);
- troubles rénaux (graves ou s'aggravant);
- taux élevé de potassium dans le sang.

N'utilisez pas les suppositoires pms-DICLOFENAC si vous souffrez d'inflammation du rectum ou de l'anus ou si vous avez eu récemment des saignements du rectum ou de l'anus.

Les patients qui prenaient un médicament de la même classe que pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR à la suite d'une chirurgie du cœur (pontage aortocoronarien) ont été plus exposés à la crise cardiaque, à l'accident vasculaire cérébral (AVC), à la formation de caillots dans les jambes ou les poumons, aux infections ou à d'autres complications que ceux qui N'EN prenaient PAS.

pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR NE DOIVENT PAS être utilisés par des personnes de moins de 16 ans, puisqu'on N'A PAS évalué leur sûreté d'emploi ni leur efficacité chez les patients de cet âge.

L'ingrédient médicinal :

Le diclofénac sodique.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Comprimés entérosolubles pms-DICLOFENAC à 25 mg et 50 mg : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dérivés de l'huile de ricin, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, encre noire, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose, oxydes de fer, polyéthylène glycol, polyvidone, stéarate de magnésium, talc.

Comprimés à libération lente pms-DICLOFENAC-SR à 75 mg et 100 mg : alcool cétylique, cire de carnauba, composés cellulosiques, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, encre noire, hypromellose, oxyde de fer rouge, polysorbate 80, polyvidone, saccharose, stéarate de magnésium, talc.

Suppositoires à 50 mg et à 100 mg : glycérides semisynthétiques.

La présentation :

comprimé pms-DICLOFENAC à 25 mg (entérosoluble) brun clair, rond, portant l'inscription "P" d'un côté et "25" de l'autre;

comprimé pms-DICLOFENAC à 50 mg (entérosoluble) brun clair, rond, portant l'inscription "P" d'un côté et "50" de l'autre;

comprimé pms-DICLOFENAC-SR à 75 mg, à libération lente, rose pâle, triangulaire, portant l'inscription "P" d'un côté et "SR /75" de l'autre;

comprimé pms-DICLOFENAC-SR à 100 mg, à libération lente, rose, rond, portant l'inscription "P" d'un côté et "SR /100" de l'autre;

suppositoire pms-DICLOFENAC à 50 mg ou à 100 mg, blanc ou blanc jaunâtre, en forme de torpille, à surface lisse et à odeur de corps gras.

Si votre médicament ne correspond pas à la description fournie, dites-le à votre pharmacien.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous êtes ou avez déjà été atteint de l'une ou l'autre des affections suivantes, consultez votre médecin afin de discuter d'autres options de traitement que pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR :

- Crise cardiaque ou angine;
- Accident vasculaire cérébral ou mini accident vasculaire cérébral;
- Perte de la vision;
- Grossesse en cours (moins de 28 semaines);
- Insuffisance cardiaque congestive;
- Haute pression;
- Diabète;
- Taux élevé de matières grasses dans le sang;
- Fumeur.

Il est essentiel que vous preniez la plus faible dose de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR qui soulage la douleur et/ou réduit l'enflure pendant la durée la plus courte possible, afin de réduire au minimum le risque d'effets secondaires touchant le cœur et les vaisseaux sanguins auquel vous êtes exposé.

L'emploi des AINS comme pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR peut faire augmenter la tension artérielle et/ou aggraver une insuffisance cardiaque congestive.

L'utilisation d'AINS tels que pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR peut causer des problèmes d'estomac ou d'intestins (comme les ulcères, la perforation, les occlusions et les hémorragies).

Avant de prendre ce médicament, avisez votre médecin si l'un des cas suivants s'applique à vous :

- Maladie cardiovasculaire (maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins, telle qu'une hypertension non maîtrisée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, ou une maladie artérielle périphérique), puisque le traitement par pms-DICLOFENAC ou par pms-DICLOFENAC-SR est déconseillé dans ce cas;
- Facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (voir ci-dessus), tels que l'haute pression, taux anormalement élevé de matières grasses (le cholestérol, les triglycérides) dans le sang, le diabète ou si vous fumez;
- Diabète ou régime faible en sucre;
- Athérosclérose;
- Mauvaise circulation sanguine dans les membres;
- Maladie du rein ou troubles urinaires;
- Antécédents d'ulcère ou de saignement dans l'estomac ou

dans l'intestin;

- Antécédents d'hémorragie cérébrale;
- Troubles hémorragiques;
- Antécédents familiaux d'allergie aux AINS (p. ex., AAS, célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, kétorolac, acide méfénamique, méloxicam, nabumétone, naproxen, oxaprozine, piroxicam, rofécoxib, sulindac, ténoxycam, acide tiaprofénique, tolmétine ou valdécoxib (cette liste N'EST PAS complète);
- Antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire.

Consultez également votre médecin avant de prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse.

Durant le traitement :

- Si vous devez consulter un autre médecin, un dentiste, un pharmacien ou un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez ce médicament, surtout si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque;
- NE buvez PAS de boissons alcoolisées pendant le traitement, car vous risquez davantage d'avoir des maux d'estomac;
- Votre fertilité pourrait être diminuée. L'emploi de pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR est déconseillé chez les femmes qui tentent de concevoir. Si vous avez de la difficulté à tomber enceinte, il serait sage d'envisager de mettre fin à votre traitement par pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR;
- Si vous avez une maladie cardiovasculaire ou que vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, votre médecin vérifiera périodiquement si vous devez poursuivre le traitement par pms-DICLOFENAC ou par pms-DICLOFENAC-SR;
- Votre médecin surveillera le fonctionnement de vos reins et de votre foie ainsi que votre nombre de cellules sanguines afin de décider s'il est nécessaire ou non de mettre fin à votre traitement par pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR ou d'en modifier la dose.

Si vous éprouvez des signes ou des symptômes de maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins (douleur à la poitrine, essoufflement, faiblesse, difficulté à parler) à n'importe quel moment durant le traitement par pms-DICLOFENAC ou par pms-DICLOFENAC-SR, communiquez immédiatement avec votre médecin.

L'emploi prolongé de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR peut vous exposer à un risque accru de crise cardiaque ou d'AVC.

L'emploi de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR est DÉCONSEILLÉ chez les personnes de moins de 16 ans, car la sûreté d'emploi et l'efficacité de ces médicaments N'ONT PAS été établies chez les patients de cet âge.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Puis-je prendre d'autres médicaments pendant mon traitement par pms-DICLOFENAC?

Si vous prenez d'autres médicaments (qu'ils aient ou non été prescrits par un médecin), entre autres ceux qui sont énumérés ci-après (cette liste N'EST PAS complète), informez-en votre médecin ou votre pharmacien :

- Acétaminophène;
- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS;
p. ex., aspirine (AAS), célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométacine, kétorolac, méloxicam ou naproxen;
- Alcool;
- Antiacides;
- Antidépresseurs;
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), p. ex., citalopram, paroxétine, fluoxétine et sertraline;
- Antihypertenseurs (médicaments contre la haute pression);
- inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine), p. ex., énalapril, lisinopril, péridopril ou ramipril;
- ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), p. ex., candésartan, irbesartan, losartan ou valsartan;
- bêtabloquants, p. ex., métoprolol;
- Anticoagulants (médicament employé pour prévenir la formation de caillots sanguins) :
p. ex., warfarine, AAS, clopidogrel;
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes) (médicaments employés pour soulager l'inflammation dans différentes parties de l'organisme), p. ex., prednisone;
- Cyclosporine (médicament surtout employé par des patients qui ont reçu une greffe d'organe);
- Digoxine (médicament employé pour traiter des troubles cardiaques);
- Diurétiques (médicaments employés pour accroître l'excrétion d'urine);
p. ex., furosémide, hydrochlorothiazide;
- Lithium;
- Méthotrexate (médicament employé pour traiter certains types de cancer ou l'arthrite);
- Hypoglycémiant oraux (médicaments contre le diabète, comme la metformine);
- Phénytoïne (médicament employé pour traiter les crises d'épilepsie);
- Probenécide;
- Antibiotiques de la classe des quinolones (médicaments employés pour traiter les infections);
- Rifampine (antibiotique employé pour traiter les infections bactériennes);
- Sulfapyrazone (médicament employé pour traiter la goutte);
- Tacrolimus (médicament surtout employé par des patients qui ont reçu une greffe d'organe);
- Triméthoprim (médicament employé pour prévenir ou traiter des infections des voies urinaires);
- Voriconazole (médicament employé pour traiter les

infections fongiques).

Pendant que vous prenez pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, votre médecin peut vous prescrire de faibles doses d'aspirine (AAS) pour éclaircir votre sang, à titre préventif contre les AVC et les crises cardiaques. Ne prenez que la quantité prescrite par votre médecin. Vous vous exposez davantage aux maux d'estomac ou aux lésions de l'estomac en prenant pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR avec de l'AAS qu'en prenant pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR seul.

USAGE APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

pms-DICLOFENAC et pms-DICLOFENAC-SR sont destinés uniquement au traitement d'entretien.

Posologie habituelle chez les patients âgés d'au moins 16 ans :

Type d'affection	Dose d'entretien	Dose maximale (par jour)
Comprimés entérosolubles pms-DICLOFENAC à 25 mg et 50 mg		
Polyarthrite rhumatoïde	50 mg, 2 fois par jour	100 mg
Arthrose	50 mg, 2 fois par jour	100 mg
Comprimés à libération lente pms-DICLOFENAC à 75 mg et 100 mg		
Polyarthrite rhumatoïde	75 mg, 1 fois par jour	100 mg
Arthrose	75 mg, 1 fois par jour	100 mg
Suppositoires pms-DICLOFENAC à 50 mg et 100 mg		
Polyarthrite rhumatoïde	50 mg, 1 fois par jour	100 mg
Arthrose	50 mg, 1 fois par jour	100 mg

Lorsque vous prenez pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, suivez les directives du médecin. **NE prenez PAS une dose plus forte, NI plus fréquente que celle qu'il vous a prescrite, et NE poursuivez PAS le traitement au-delà de la période recommandée. Idéalement, prenez la plus faible dose pendant la plus courte période possible.** Si vous prenez une trop forte dose de pms-DICLOFENAC ou de pms-DICLOFENAC-SR, vous vous exposez à des effets indésirables et parfois dangereux, particulièrement si vous êtes âgé et affaibli ou présentez un faible poids, si vous avez d'autres maladies ou si vous prenez d'autres médicaments.

Si vous devez prendre pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR pendant plus de 7 jours, consultez

régulièrement votre médecin afin qu'il puisse vérifier si le médicament est efficace et dépister tout effet secondaire.

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau, sans le couper ni le croquer. Il est préférable de prendre votre dose à la même heure tous les jours.

Pour réduire le risque de maux d'estomac, vous devez prendre les comprimés pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR immédiatement après les repas ou avec une collation ou du lait. Vous devez également rester debout ou assis le dos droit (ne pas vous étendre) durant environ 15 à 30 minutes après avoir pris ce médicament, afin d'éviter l'irritation qui pourrait entraîner des difficultés à avaler. En cas de dérangements d'estomac persistants (indigestion, nausées, vomissements, mal d'estomac ou diarrhée), communiquez avec votre médecin.

Comment utiliser les suppositoires

Les suppositoires pms-DICLOFENAC (50 mg et 100 mg) sont enveloppés dans une pellicule plastique. Assurez-vous que vous avez entièrement enlevé cette pellicule avant de vous insérer le suppositoire dans le rectum. Il est préférable d'insérer le suppositoire après avoir été à la selle.

Ne prenez jamais de suppositoire par la bouche.

Ce médicament a été prescrit pour l'affection dont vous souffrez. N'EN DONNEZ PAS à une autre personne, car cela pourrait lui faire du tort même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose prescrite, n'augmentez pas la dose suivante pour compenser la ou les doses omises.

Surdose :

Si vous prenez accidentellement une dose de pms-DICLOFENAC en comprimés ou en suppositoires ou de pms-DICLOFENAC-SR en comprimés plus élevée que la dose prescrite, **appelez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou le centre antipoison de votre région, ou rendez-vous au service des urgences le plus près.** Il se peut que vous ayez besoin de soins médicaux.

pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR peuvent causer des effets secondaires, surtout chez ceux et celles qui doivent prendre ce médicament durant une longue période ou à fortes doses. Ces effets secondaires peuvent nécessiter l'attention d'un médecin. Signalez tout symptôme ou effet secondaire à votre médecin.

pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR peuvent entraîner de la somnolence ou de la fatigue. Pendant votre traitement, soyez prudent au volant et lors d'activités nécessitant de la vigilance. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou des vertiges après avoir pris pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR, ÉVITEZ de

conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

pms-DICLOFENAC ou pms-DICLOFENAC-SR peuvent vous rendre plus sensible aux rayons du soleil. Si vous vous exposez au soleil ou à une lampe solaire, vous pourriez avoir un coup de soleil, des cloques d'eau (ampoules), une éruption cutanée, des rougeurs, des démangeaisons, une décoloration de la peau ou des troubles visuels. Si vous avez une réaction au soleil, consultez votre médecin.

Communiquez IMMÉDIATEMENT avec votre médecin si vous éprouvez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres symptômes rappelant ceux de la grippe, surtout s'ils surviennent avant ou en même temps qu'une éruption cutanée; il pourrait s'agir des premiers signes d'une RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE à ce médicament.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCES ET MESURES À SUIVRE		
Symptôme / effet	CESSEZ de prendre le médicament et rendez-vous IMMÉDIATEMENT au service des urgences	Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Selles sanglantes ou noirâtres, vomissements de sang	√	
Saignements ou ecchymoses (des bleus) (signes de thrombocytopénie)	√	
Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou impression de serrement dans la poitrine	√	
Éruption cutanée, urticaire, enflure ou démangeaisons	√	
Éruption cutanée accompagnée d'exfoliation et de desquamation (signes de dermatite exfoliative)	√	
Plaques cutanées violettes (signes de purpura ou de purpura d'Henoch-Schönlein, s'il s'agit d'une réaction allergique)	√	
Vision brouillée ou autres troubles de la vue	√	
Changement de la quantité ou de la couleur de l'urine (rouge ou brunâtre)	√	
Douleur ou difficulté à uriner		√
Enflure des pieds ou des jambes, gain de poids		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	CESEZ de prendre le médicament et rendez-vous IMMÉDIATEMENT au service des urgences	Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Enflure du visage et de la gorge, principalement (signes d'œdème de Quincke)		√
Vomissements ou indigestion persistante, nausées, maux d'estomac ou diarrhée		√
Coloration jaune de la peau ou des yeux (signes d'insuffisance hépatique) avec ou sans démangeaisons de la peau		√
Malaise, fatigue, perte d'appétit ou symptômes pseudo-grippaux		√
Maux de tête, raideur de la nuque, fièvre, nausées, vomissements (signes de méningite aseptique)		√
Confusion ou dépression		√
Étourdissements ou vertiges		√
Troubles de l'audition		√
Démangeaisons ou saignement rectaux		√
Douleur ou inconfort dans la partie supérieure droite de l'abdomen		√

Cette liste d'effets indésirables N'EST PAS complète. Si vous remarquez un autre effet inattendu durant la prise de pms-DICLOFENAC et/ou pms-DICLOFENAC-SR, consultez votre médecin.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Garder les comprimés à l'abri de la chaleur (p. ex., conserver à une température entre 15 °C et 30 °C) et de l'humidité.

Garder les suppositoires à l'abri de la chaleur (p. ex., conserver à une température entre 15 °C et 30 °C).

NE conservez PAS de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin; rapportez-les à votre pharmacien.

Garder ce produit et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet \(www.santecanada.gc.ca/medeffet\)](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet);
- Téléphoner au numéro (sans frais) 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de Déclaration des Effets Secondaires du Consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur (sans frais) 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
 Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet \(www.santecanada.gc.ca/medeffet\)](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060

Ce dépliant a été préparé par
Pharmascience inc.
Montréal, Canada
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision: 6 mars 2017