

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

VOLTAREN EMULGEL

Gel de diclofénac diéthylamine, 11,6 mg/g (1,16 % p/p)

VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire

Gel de diclofénac diéthylamine, 11,6 mg/g (1,16 % p/p)

VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort

Gel de diclofénac diéthylamine, 23,2 mg/g (2,32 % p/p)

VOLTAREN EMULGEL Extra fort

Gel de diclofénac diéthylamine, 23,2 mg/g (2,32 % p/p)

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)
Analgésique pour usage topique

GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs Inc.
7333, chemin Mississauga
Mississauga (Ontario)
Canada
L5N 6L4

Date de préparation :
2 juin 2017

Numéro de contrôle de la présentation: 204107

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ESSAIS CLINIQUES.....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	22
TOXICOLOGIE.....	28
RÉFÉRENCES.....	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	34

VOLTAREN EMULGEL

Diclofénac diéthylamine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Topique	Gel / 11,6 mg/g (1,16 % p/p)	Propylène glycol. <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>
Topique	Gel / 23,2 mg/g (2,32 % p/p)	Butylhydroxytoluène, propylène glycol. <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VOLTAREN EMULGEL 1,16 % et VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %

Adultes (et adolescents âgés de 16 ans ou plus) :

VOLTAREN EMULGEL et VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire (gel de diclofénac diéthylamine) sont indiqués pour :

- le soulagement de la douleur associée aux blessures récentes (aiguës) aux articulations et aux muscles localisées, telles que les entorses, les foulures et les blessures sportives (*p. ex.*, entorse de la cheville, foulure de l'épaule ou douleurs aux muscles dorsaux). Ce traitement est typiquement complémentaire à d'autres mesures, notamment le repos, pour soulager les malaises associés à ces blessures.

Gériatrie (> 65 ans) :

La posologie habituelle pour l'adulte peut être utilisée.

Pédiatrie (< 16 ans) :

Ne pas administrer aux enfants de moins de 16 ans.

VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %

Adultes âgés de 18 à 65 ans :

VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % (gel de diclofénac diéthylamine) sont indiqués pour :

- le soulagement de la douleur associée aux blessures mineures récentes (aiguës) aux articulations et aux muscles localisées, telles que les entorses, les foulures et les blessures sportives (*p. ex.*, entorse de la cheville, foulure de l'épaule ou douleurs aux muscles dorsaux). Ce traitement est typiquement complémentaire à d'autres mesures, notamment le repos, pour soulager les malaises associés à ces blessures.

Gériatrie (> 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % chez les adultes de plus de 65 ans n'ont pas été démontrées ni établies.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été démontrées ni établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui sont hypersensibles à ce médicament ou à un ingrédient quelconque de la préparation ou du contenant. Pour une liste complète, se référer à la section intitulée « Formes posologiques, composition et emballage » de la monographie de produit.
- Hypersensibilité au diclofénac, à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Les patients souffrant d'asthme chronique ou non, chez qui les crises d'asthme, l'urticaire ou la rhinite aiguë sont aggravées par l'acide acétylsalicylique ou d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- L'utilisation concomitante d'autres produits contenant du diclofénac.
- L'utilisation concomitante de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) oraux.
- Durant le dernier trimestre de la grossesse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le gel de diclofénac diéthylamine est réservé à l'usage topique et doit être appliqué uniquement sur une peau intacte et saine. Ne pas appliquer sur les plaies ou les blessures ouvertes. Il ne doit pas entrer en contact avec les yeux ou les muqueuses et ne doit jamais être pris par voie orale.

Le traitement doit être interrompu si une éruption cutanée se manifeste après l'application du produit.

On peut utiliser VOLTAREN EMULGEL sous un pansement non occlusif, mais non sous un pansement occlusif étanche.

La disponibilité systémique du diclofénac diéthylamine par absorption percutanée est faible comparativement aux taux plasmatiques obtenus après l'ingestion de formes orales du diclofénac. Néanmoins, la possibilité d'effets secondaires systémiques ne peut être complètement exclue. Ce risque peut augmenter si le gel de diclofénac

diéthylamine est appliqué sur une région relativement étendue de la peau et/ou en traitement de longue durée (notamment si le traitement dépasse la durée maximale recommandée).

La possibilité d'hémorragies gastro-intestinales chez des patients présentant des antécédents significatifs d'ulcère gastroduodéal a été signalée dans des cas isolés chez les utilisateurs du gel de diclofénac diéthylamine. Le gel de diclofénac diéthylamine doit donc être utilisé avec prudence chez les patients qui suivent un traitement contre des ulcères peptiques actifs de l'estomac ou du duodénum (*p. ex.*, inhibiteurs de la pompe à protons ou antagonistes des récepteurs de l'histamine H₂). Conseiller au patient de consulter son médecin ou pharmacien en cas de doute.

À l'instar des autres médicaments qui inhibent l'activité de la cyclo-oxygénase, le diclofénac et les autres AINS peuvent précipiter un bronchospasme s'ils sont administrés à des patients asthmatiques ou présentant des antécédents d'asthme bronchique.

L'asthme a été rarement signalé chez les patients utilisant des AINS topiques.

Une irritation, un érythème, un prurit ou une dermatite peuvent survenir de façon occasionnelle avec le diclofénac diéthylamine topique. Des cas isolés de photosensibilité cutanée, de desquamation, de décoloration et d'éruptions bulleuses ou vésiculaires ont été signalés. Les patients doivent être mis en garde contre l'exposition excessive au soleil afin de réduire les conséquences de la photosensibilité.

Les effets secondaires additionnels suivants ont été observés avec des formes **orales** de diclofénac sodique.

Cardiovasculaire

Cas isolés : palpitation, douleur à la poitrine, hypertension.

Gastro-intestinal

Effets occasionnels : Douleur épigastrique, autres troubles gastro-intestinaux (*p. ex.*, nausée, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, dyspepsie, flatulence, anorexie).

Effets rares : Hémorragie gastro-intestinale, ulcère gastroduodéal (avec ou sans hémorragie ou perforation), diarrhée sanguinolente.

Cas isolés : Troubles du tractus intestinal inférieur (*p. ex.*, colite hémorragique non spécifique et exacerbations de colite ulcéreuse ou de proctocolite de Crohn, lésions du côlon et formation d'une sténose), pancréatite, stomatite aphteuse, glossite, lésions œsophagiennes, constipation.

Hématologique

Cas isolés : Thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, anémie aplasique.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Effets occasionnels : Élévation des taux d'enzymes aminotransférases du sérum (SGPT, SGOT).

Effet rare : Troubles de la fonction hépatique, notamment hépatite (fulminante dans des cas isolés) avec ou sans ictère.

Immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées à la suite de traitement avec des AINS. Ces réactions peuvent être des cas rares de réactions systémiques anaphylactiques ou anaphylactoïdes, notamment d'hypotension et de réactivité des voies respiratoires comprenant l'asthme, l'asthme aggravé, le bronchospasme ou la dyspnée. (Voir également « Peau »).

Neurologique

Effets occasionnels : Maux de tête, étourdissements ou vertige.

Effet rare : Somnolence, fatigue.

Cas isolés : Troubles des sensations, paresthésie, troubles de la mémoire, désorientation, troubles de la vision (vision trouble, diplopie), trouble auditif. Acouphène, insomnie, irritabilité, convulsions, dépression, anxiété, cauchemars, tremblements, réactions psychotiques. Altération du goût.

Rénal

Cas isolés : Insuffisance rénale aiguë, troubles urinaires (*p. ex.*, hématurie, protéinurie), néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, nécrose papillaire.

Fonction sexuelle/reproduction

Cas isolés : Impuissance (l'association au diclofénac n'est pas certaine).

Peau

Effets occasionnels : Éruptions cutanées.

Effet rare : Urticaire.

Cas isolés : Eczéma, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, (épidermolyse toxique aiguë), réactions de photosensibilité, érythrodermie (dermatite exfoliative), perte des cheveux, purpura (y compris purpura allergique).

Populations spéciales

Femmes enceintes :

Comme aucune expérience n'a été acquise avec le gel de diclofénac diéthylamine durant la grossesse, il n'est pas recommandé de l'administrer aux femmes enceintes.

Il est contre-indiqué durant le dernier trimestre de la grossesse, car il pourrait entraîner une inertie utérine, une détérioration de la fonction rénale chez le fœtus suivie d'un oligoamnios et/ou d'une fermeture prématurée du canal artériel.

Les données sur les animaux montrent que l'administration prolongée du médicament durant la gestation entraîne une fréquence accrue de dystonie et de parturition retardée.

Femmes qui allaitent :

Comme aucune expérience n'a été acquise avec le gel de diclofénac diéthylamine durant l'allaitement, il n'est pas recommandé de l'administrer aux femmes qui allaitent.

Après l'administration de doses orales de 50 mg de diclofénac toutes les 8 heures, le diclofénac passe dans le lait maternel en quantités si minimes qu'aucun effet indésirable sur le nourrisson n'est à craindre.

VOLTAREN EMULGEL 1,16 % et VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 % :

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun danger spécifique n'est associé à l'administration du gel de diclofénac diéthylamine chez les personnes âgées.

Enfants (< 16 ans) : Ne pas administrer aux enfants de moins de 16 ans.

VOLTAREN EMULGEL et VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire contiennent du propylène glycol et du benzoate de benzyle qui peuvent causer une légère irritation cutanée localisée chez certaines personnes.

VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % :

Gériatrie (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % chez les adultes de plus de 65 ans n'ont pas été démontrées ni établies.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été démontrées ni établies.

VOLTAREN EMULGEL Extra fort et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort contiennent du propylèneglycol qui peut causer une légère irritation cutanée localisée chez certaines personnes. Il contient aussi du butyl hydroxytoluène qui peut causer des réactions cutanées locales (p. ex. une dermatite de contact) ou une irritation des yeux ou des muqueuses.

Surveillance et tests de laboratoire

Aucun paramètre de surveillance ou test de laboratoire n'est requis pour surveiller la réponse au traitement ou les réactions indésirables éventuelles.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Lors des études cliniques, la fréquence des effets indésirables était très faible. Le profil d'innocuité favorable documenté dans les études cliniques est confirmé par les données de post-commercialisation chez des millions de patients à travers le monde. Les effets indésirables observés lors des études cliniques étaient généralement modérés ou légers. Les effets indésirables graves observés au cours de chacune des études, menées au cours de plus d'une décennie, étaient très peu nombreux et tous sans lien de causalité avec le traitement à l'étude.

Lors de la surveillance post-commercialisation, environ 90 % des cas signalés étaient sans gravité. Les effets indésirables cutanés, principalement au point d'application, constituent les symptômes le plus fréquemment signalés. Les effets indésirables graves associés aux formes orales de diclofénac, dont les hémorragies gastro-intestinales, ont été signalés à l'occasion. Aucun lien de causalité n'a été établi entre le gel de diclofénac diéthylamine et ces effets indésirables systémiques.

Effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, les taux de réactions indésirables observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 % :

L'ensemble de données cliniques comprend les données obtenues auprès d'environ 4 926 patients avec l'indication cible de blessure des tissus mous (p. ex. entorses, foulures, ecchymoses), d'arthrose ou de rhumatisme des tissus mous, dont 2 728 recevaient le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur

articulaire Extra fort 1,16 %), 1 267 recevaient un comparateur actif et 931 recevaient un placebo. Les patients ont été traités de 3 à 28 jours selon la nature des pathologies étudiées.

Les données provenant des sujets correspondant à l'indication cible à l'étude, qui ont reçu une exposition de courte durée au gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % dans des essais contrôlés et non contrôlés, confirment l'innocuité d'une dose de 2 à 4 g de gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % en application topique 3 à 4 fois par jour et confirment que le profil d'effets indésirables systémiques observé pour les AINS systémiques n'est pas observé avec la préparation topique.

Aucune analyse de sous-groupe n'a été effectuée. Ces études n'ont pas donné de résultats sur l'innocuité du produit en traitement de longue durée, car le produit est uniquement destiné à une utilisation de courte durée, d'une semaine ou moins.

L'innocuité du gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % a été démontrée lors des essais cliniques, qui ont tous montré que la fréquence et le type des effets rares ou graves ressemblent à ceux des comparateurs actifs ou du placebo.

Le tableau 1 résume les effets indésirables, liés ou non au médicament, signalés dans 33 essais cliniques (classification WHO-ART).

Tableau 1 – Effets indésirables signalés lors des essais cliniques (classification WHO-ART) avec une fréquence ≥ 1 %			
	Gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) : n = 2 258 (100)	<placebo> n = 633 (100)	Référence* n = 1 112 (100)
Effets indésirables cutanés locaux	76 (3,4)	35 (5,5)	29 (2,6)
<p>* Médicaments topiques de référence (nombre de patients) : felbinac (195), piroxicam (306), étofénamate (140), Mobilat contenant un extrait corticosurrénal, mucopolysaccharide, acide salicylique (113), Movelat contenant du polysulfate de mucopolysaccharide, acide salicylique (78), kétoprofène (15), naproxène (15), chlorhydrate de benzydamine (52), indométhacine (55), Dolobene contenant un mélange d'héparine et de diméthylsulfoxyde (39), acide monosalicylique (15 à 20).</p> <p>* Médicament oral de référence : ibuprofène (155)</p>			

Des pourcentages comparables de réactions cutanées locales, comprenant surtout les démangeaisons, la sensation de brûlure, l'érythème, l'allergie locale et la formation de vésicules ont été signalés après l'utilisation du gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (3,4 %) et du placebo (5,5 %). La plupart des effets indésirables locaux étaient légers à modérés. Aucun cas de photosensibilité n'a été signalé, mais un signalement mentionnait une exposition au soleil. Environ 0,3 % des patients ont été retirés à cause d'effets indésirables cutanés locaux à la suite de l'application du gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % ou d'un placebo.

En conclusion, les nombres absolus d'effets indésirables signalés étaient relativement faibles et il n'y a pas de différence cliniquement significative entre les groupes recevant le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 1,16 %), le placebo ou le traitement de référence quant à l'incidence des effets indésirables. La plupart des effets indésirables étaient locaux, légers à modérés et réversibles.

GEL VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %

Les principales études venant appuyer le profil d'innocuité du gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) comprennent deux essais avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo. Cet ensemble de données provient de 513 patients qui présentaient

une entorse aiguë latérale de la cheville dont 173 recevaient un placebo tandis que 91, 169 et 80 recevaient le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % 1 fois par jour (i.d.), 2 fois par jour (b.i.d.) ou 3 fois par jour (t.i.d.) respectivement.

Dans le cadre des deux études à double insu contrôlées par placebo, l'exposition topique au gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % était de sept jours ou moins. Le tableau 2 présente les effets indésirables cutanés et au point d'application.

Tableau 2 – Effets indésirables cutanés et au point d'application signalés lors des études à double insu et contrôlées par placebo

Nombre (%) de patients	Gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %)			
	Placebo n = 173	i.d. n = 91	b.i.d. n = 169	t.i.d. n = 80
Troubles généraux et réactions au point d'administration	2 (1,2)	0	0	1 (1,3)
Douleur au point d'application	1 (0,6)	0	0	0
Prurit au point d'application	0	0	0	1 (1,3)
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	4 (2,3)	1 (1,1)	1 (0,6)	0
Dermatite	1 (0,6)	0	0	0
Érythème	2 (1,2)	1 (1,1)	1 (0,6)	0
Prurit	1 (0,6)	0	0	0
Exfoliation de la peau	1 (0,6)	0	0	0

La plus grande incidence d'effets indésirables au point d'application a été observée chez les patients du groupe recevant le gel placebo. Chez les patients des groupes traités par le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %), seuls deux effets étaient soupçonnés être liés au médicament : un érythème grave observé avec une application b.i.d. et un prurit léger au point d'application observé avec l'application t.i.d. En revanche, chez les sujets du groupe ayant reçu le placebo, quatre effets indésirables dans la classe de systèmes-organes « troubles des tissus cutanés et sous-cutanés » (un cas d'exfoliation de la peau, deux d'érythème et un de prurit, tous d'intensité légère) et un effet indésirable dans la classe de systèmes-organes « troubles généraux et réactions au point d'administration » (douleur d'intensité modérée au point d'application) étaient soupçonnés être liés au traitement.

Effets indésirables moins fréquents signalés au cours d'essais cliniques (< 1 %)

Gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %

Effets digestifs : La dyspepsie a été observée chez 0,58 % des sujets du groupe recevant le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %), 0,32 % du groupe placebo et 0,18 % du groupe de référence.

Organisme entier : Des manifestations allergiques ont été observées chez 0,04 % des sujets du groupe recevant le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %), 0,16 % du groupe placebo et 0,09 % du groupe de référence.

SNC : Des effets sur le SNC ont été observés chez 0,09 % des sujets du groupe recevant le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %), 0,32 % du groupe placebo et 0,45 % du groupe de référence.

GEL VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %

Infections et infestations : éruption pustuleuse (très rare, < 1/10 000).

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité (y compris l'urticaire), œdème de Quincke (très rare, < 1/10 000).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme (très rare, < 1/10 000).

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : dermatite bulleuse (rare, de $\geq 1/10\ 000$ à < 1/1 000), réaction de photosensibilité (très rare, < 1/10 000).

Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux

Les résultats des tests de laboratoire et de chimie clinique n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique lors des études entreprises pour l'indication en cas de blessures des tissus mous des muscles ou des articulations. Les traitements ont été administrés pour de courtes périodes uniquement.

Effets indésirables signalés lors des études de post-commercialisation

Tableau des effets indésirables

Le tableau comprend les effets indésirables provenant des essais cliniques ainsi que des données de post-commercialisation, là où un lien de causalité a été établi.

Les réactions indésirables sont énumérées ci-dessous, classifiées par système et organe et selon la fréquence. Les fréquences se définissent comme suit : *très fréquentes* ($\geq 1/10$); *fréquentes* ($\geq 1/100$ à < 1/10); *peu fréquentes* ($\geq 1/1\ 000$ à < 1/100); *rare* ($\geq 1/10\ 000$ à < 1/1 000); *très rare* (< 1/10 000). Les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité pour chacune des catégories.

Infections et infestations

Effet très rare : Éruption pustuleuse

Troubles du système immunitaire

Effets très rares : Hypersensibilité (y compris l'urticaire), œdème de Quincke

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Effet très rare : Asthme

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

Effets fréquents : Dermatite (dont la dermatite de contact), éruption, érythème, eczéma, prurit

Effet rare : Dermatite bulleuse

Effet très rare : Réaction de photosensibilité

Signalement d'effets indésirables soupçonnés

Après l'autorisation d'un produit médicamenteux, le signalement d'effets indésirables soupçonnés est important. Il permet de continuer de surveiller le profil risques-avantages du produit médicamenteux. On demande aux professionnels de la santé de déclarer les effets indésirables soupçonnés par l'entremise du programme Canada Vigilance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Survol

Aucune étude sur les interactions avec les médicaments et les drogues n'a été effectuée lors du développement clinique du gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou du gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) et du gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou du gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %).

Du point de vue pharmacocinétique, le diclofénac est fortement lié aux protéines (> 99,7 %), principalement à l'albumine (99,4 %). La liaison à l'albumine sérique est caractérisée par deux classes de sites de liaison : les sites à haute affinité ont tendance à être en commun avec les benzodiazépines et les sites à faible affinité avec la warfarine. Le diclofénac ne modifie pas les autres médicaments fortement liés aux protéines, mais il peut, *in vitro*, être déplacé par l'acide salicylique (Davies et Anderson, 1997).

Il existe de nombreuses publications sur les interactions des AINS oraux et du diclofénac en particulier, avec d'autres produits médicinaux. Compte tenu des taux plasmatiques très faibles observés après l'application topique de VOLTAREN EMULGEL, il ne devrait pas y avoir d'interactions avec d'autres médicaments.

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse n'a été notée lors des études cliniques présentées. Des cas isolés d'interaction ont été signalés sur le marché pour le gel topique VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %).

Depuis le lancement sur le marché, seulement vingt-deux cas d'interactions médicamenteuses possibles avec le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) ont été signalés dans la base de données d'innocuité mondiale de la compagnie sur 200 millions de patients exposés :

- Douze cas avec un traitement anticoagulant oral (3 avec l'acénocoumarol, 3 avec la warfarine, 2 avec la phenprocoumone, 2 avec la fluindione et 2 avec des produits inconnus).
- Quatre cas avec élévation de la tension artérielle (avec des produits antihypertenseurs de différentes classes).
- Trois cas avec augmentation de la glycémie (chez des sujets atteints de diabète sucré insulino-dépendant ou non).
- Un cas de trouble psychiatrique (avec administration concomitante d'ofloxacine).
- Un cas d'éruption cutanée et d'hémorragie vasculaire associée à l'acide acétylsalicylique. Le patient prenait aussi de l'héparine et un produit topique à base de plantes contenant du camphre, du méthanol et de l'éthanol.
- Un cas d'ulcère gastroduodéal associé à l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique.

Les interactions médicamenteuses habituelles entre les AINS oraux et les anticoagulants, les médicaments antidiabétiques oraux et certaines autres classes sont liées en général à la forte affinité des AINS pour les protéines. La quantité de substance active présente dans la circulation étant nettement plus faible après l'application topique qu'après l'administration orale, on peut s'attendre à ce que ces interactions soient très peu probables avec VOLTAREN EMULGEL.

Aucune information relative aux interactions médicamenteuses n'a été évaluée pour le gel topique VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

VOLTAREN EMULGEL 1,16 % et VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %

Adultes (et adolescents âgés de 16 ans ou plus) :

Appliquer le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 % sur la région atteinte 3 ou 4 fois par jour. Masser délicatement pour faire pénétrer le gel dans la peau.

La quantité nécessaire dépend de la taille de la région douloureuse : 2 g à 4 g de gel (1 g équivaut à une bande d'environ 2 cm de longueur) suffisent pour traiter une superficie d'environ 400 à 800 cm². Se laver les mains après l'application, sauf si la région traitée se trouve sur les mains.

La durée du traitement va dépendre de l'évolution naturelle de la guérison, du repos et de la réponse clinique. Ne pas utiliser le gel pendant plus de 7 jours pour les blessures aux muscles et aux articulations, sauf avis contraire d'un médecin. Le patient devrait consulter un médecin si l'état de la blessure ne s'améliore pas dans les 7 jours, ou s'il s'aggrave.

VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %

Adultes âgés de 18 à 65 ans :

- Appliquer le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % sur la région atteinte deux fois par jour : 2 g le matin et 2 g le soir. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 4 g sur toute la région atteinte. L'application d'une plus grande quantité de gel n'entraînera pas un meilleur soulagement de la douleur.
- Déterminer la quantité de VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou de VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % à appliquer (2 g par application) à l'aide de la carte posologique fournie dans l'emballage du produit. Pour chacune des applications, pousser le gel hors du tube, directement sur la carte posologique, jusqu'à la ligne indiquant 2 g. Nettoyer et sécher la carte posologique après chaque utilisation. Se laver les mains après l'application, sauf si la région traitée se trouve sur les mains.

La durée du traitement va dépendre de la réponse du sujet au produit, de l'évolution naturelle de la guérison, du moment auquel est survenue la blessure à la cheville et du repos. Ne pas utiliser le gel pendant plus de 7 jours pour les blessures aux muscles et aux articulations, sauf avis contraire d'un médecin. Le patient devrait consulter un médecin si l'état de la blessure ne s'améliore pas dans les 7 jours, ou s'il s'aggrave.

Dose manquée

Si un patient oublie de prendre une dose de VOLTAREN EMULGEL, il peut l'appliquer lorsqu'il s'en aperçoit puis à nouveau à l'heure prévue. Ne pas doubler la quantité.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

VOLTAREN EMULGEL 1,16 % et VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %

Étant donné la faible absorption systémique du diclofénac topique, le surdosage est très improbable. Cependant, on peut s'attendre à des effets indésirables, semblables à ceux observés après une surdose de comprimés VOLTAREN, si le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 % est avalé par inadvertance (1 unité de 100 g contient l'équivalent de 1 g de diclofénac sodique) et si le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % est avalé par inadvertance (1 tube de 50 g contient l'équivalent de 1 g de diclofénac sodique), respectivement.

En cas d'ingestion accidentelle entraînant des effets secondaires systémiques importants, il convient d'employer les mesures thérapeutiques générales normalement adoptées pour traiter les intoxications aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. On doit prendre en considération la décontamination gastrique et l'utilisation de charbon actif, surtout si l'ingestion vient tout juste de se produire.

La prise en charge du surdosage aux AINS consiste essentiellement en des mesures de soutien et de prise en charge des symptômes. Un traitement de soutien et des symptômes doit être administré contre les complications comme l'hypotension, l'insuffisance rénale, les convulsions, l'irritation gastro-intestinale et la dépression respiratoire; des traitements spécifiques comme la diurèse forcée, la dialyse ou l'hémoperfusion sont probablement sans effet pour éliminer les AINS, car ceux-ci ont un métabolisme étendu et ont fortement tendance à se lier aux protéines.

À vingt reprises, la dose orale de 200 mg de diclofénac en surdosage n'a produit que de la somnolence sans signes de toxicité (AHFS Drug Information, édition 1999). Cette dose correspondrait à environ 65 tubes de VOLTAREN EMULGEL. En cas d'ingestion accidentelle d'un tube de produit, la quantité de diclofénac ingérée serait inférieure à un comprimé de diclofénac à 50 mg (qui correspond à la dose orale unitaire la plus courante).

La base de données d'innocuité de la compagnie comporte cinq cas de surdosage au gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % chez des enfants. Une fillette de 2 ans a avalé une « pleine cuillerée à soupe » du produit. En supposant qu'une cuillère contienne 15 mL (ou grammes) et que 100 % de la dose a été absorbée, la quantité de diclofénac disponible serait voisine de 150 mg. On ne dispose pas de détails sur les autres cas de surdosage. Les cas d'une fillette d'un an et d'un garçonnet de 3 ans ayant avalé des quantités inconnues de gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % sans présenter d'effets indésirables apparents ont aussi été signalés. Il existe deux cas d'exposition topique accidentelle au gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % chez des enfants : un garçonnet de 2 ans et un enfant de 2 ans de sexe non précisé. Aucun effet indésirable n'a été signalé dans l'un ou l'autre de ces cas.

Dans la population adulte, il y avait dans la base de données un cas d'un adulte ayant avalé une quantité inconnue de VOLTAREN. Aucun effet indésirable n'a été signalé. Un signalement faisant état d'un patient ayant appliqué 1,5 tube de gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % par jour sur ses jambes mentionnait des modifications cutanées avec amincissement de la peau (atrophie cutanée). Il y a aussi un signalement de consommateur provenant d'un patient qui présente des antécédents d'accident vasculaire cérébral avec paralysie du côté gauche, de l'hypertension, du diabète et de l'épilepsie qui avait utilisé la moitié d'un tube en une seule dose et avait ressenti une aggravation de la douleur au point d'application. La base de données contient également un signalement de cas qualifié de grave dans lequel le patient a été « intoxiqué », mais sans information supplémentaire.

La base de données contient un cas d'application accidentelle sur des hémorroïdes, entraînant une sensation de brûlure. Enfin, il y a 3 signalements de consommateur mentionnant une exposition accidentelle dans les yeux entraînant rougeur, écoulement et irritation oculaires et une sensation d'élévation de la pression intra-oculaire.

VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %

Aucune information relative au surdosage n'a été évaluée pour le gel topique VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le diclofénac est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) puissant et bien caractérisé dont les propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques ont été démontrées en clinique (Davies et Anderson, 1997). Les AINS, notamment le diclofénac, atténuent la douleur principalement en inhibant la formation des prostaglandines, des leucotriènes et des radicaux oxygénés libres.

Tous les AINS sans salicylate bloquent de façon réversible l'activité de la cyclo-oxygénase, qui est responsable de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines. Le diclofénac est un puissant inhibiteur non sélectif de la COX-1 et de la COX-2 (surtout de la COX-2), ce qui peut expliquer à la fois son efficacité thérapeutique et ses effets secondaires potentiels (Giuliano et Warner, 1999). De plus, le diclofénac, comparativement aux AINS comme l'ibuprofène, bloque également la voie de la lipoxycgénase dans la cascade de l'acide arachidonique, inhibant ainsi la formation de leucotriène B4 (LTB4), qui est un médiateur connu de la douleur stimulant les récepteurs de la douleur dans les nerfs périphériques. L'inhibition de la lipoxycgénase prévient également les effets pro-inflammatoires et gastro-intestinaux des leucotriènes (Bertolini, Ottani et Sandrini, 2001). Les prostaglandines, avec les thromboxanes et le LTB4, sont responsables de plusieurs effets inflammatoires. L'inhibition de la lipoxycgénase produite par le diclofénac peut donc jouer un rôle significatif dans son efficacité en tant qu'analgésique et anti-inflammatoire (Amadio, Cummings et Amadio, 1993; Todd et Sorkin, 1988).

Pharmacodynamie

Groupe pharmacothérapeutique : Les produits topiques contre la douleur articulaire et musculaire. Les préparations anti-inflammatoires non stéroïdiennes pour usage topique, code ATC : M02A A15.

Comme pour les autres AINS, la capacité du diclofénac d'inhiber la synthèse des prostaglandines est déterminante dans la réponse anti-inflammatoire. Les données des études *in vitro* montrent que la plupart des AINS topiques sont capables d'inhiber considérablement la synthèse des prostaglandines. À cet égard, le diclofénac possède une forte activité intrinsèque, démontrée *in vitro* dans les microsomes synoviaux rhumatoïdes humains (Dreiser, 1994).

Les propriétés pharmacodynamiques du diclofénac ont été démontrées pour chacun des sels de sodium, de potassium et de diéthylamine administrés par voie orale ou topique chez des modèles animaux standard d'inflammations aiguë et chronique (Hiramatsu *et al.*, 1990, Kyuki *et al.*, 1983).

Il a également été signalé que le diclofénac diéthylamine à 1,16 % en application topique inhibe activement l'inflammation cutanée induite par le nicotinate de méthyle, qui fait intervenir les prostaglandines et l'acide arachidonique. Il a été montré que le diclofénac topique exerce un effet anti-inflammatoire puissant et prolongé, même 48 heures après l'application (Duteil *et al.*, 1990).

Les propriétés anti-inflammatoires de VOLTAREN EMULGEL ont été démontrées lors de deux essais contrôlés par placebo avec répartition aléatoire et à double insu, l'un auprès de volontaires sains à l'aide du modèle d'inflammation aux cristaux d'urate (étude NGB 5) et l'autre auprès de patients présentant une synovite chronique du genou (étude NGB 8855). VOLTAREN EMULGEL s'est avéré supérieur au placebo pour réduire de façon

significative le diamètre de l'érythème en 24 heures dans l'étude NGB 5 ($p < 0,05$) et pour réduire de façon significative l'indice thermique dans l'étude NGB 8855 ($p < 0,04$). Étant donné la petite taille des études, seuls les paramètres objectifs de l'érythème et de l'indice thermique ont pu être prouvés.

Pharmacocinétique

Absorption : La quantité de diclofénac absorbée dans l'organisme est proportionnelle à la taille de la région traitée avec VOLTAREN EMULGEL et elle dépend à la fois de la dose totale appliquée et du degré d'hydratation de la peau. L'absorption correspond à environ 6 % de la dose appliquée de diclofénac, après l'application topique de 2,5 g de gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou de gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) sur 500 cm² de peau, en fonction de l'élimination rénale totale, comparativement aux comprimés VOLTAREN. Une occlusion de 10 heures multiplie par trois la quantité de diclofénac absorbée.

Après une application topique sur environ 400 cm² de peau, le niveau d'exposition systémique déterminé par la concentration plasmatique du gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou du gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % (2 applications par jour) était équivalent à celui du gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % ou du gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 % (4 applications par jour). La biodisponibilité relative du diclofénac (rapport ASC) pour le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % par rapport au comprimé était de 4,5 % au jour 7 (pour des doses équivalentes de diclofénac sodique). L'utilisation d'un pansement perméable à la vapeur d'eau n'avait pas d'effet sur l'absorption.

Distribution : Les concentrations de diclofénac ont été mesurées dans le plasma, le tissu synovial et le liquide synovial après l'administration topique de VOLTAREN EMULGEL sur les articulations de la main et du genou. Les concentrations plasmatiques maximales sont près de 100 fois plus basses qu'après l'administration par voie orale de la même quantité de diclofénac. Le diclofénac se lie à 99,7 % aux protéines sériques, surtout à l'albumine (99,4 %).

Métabolisme : La biotransformation du diclofénac fait intervenir une glucuronidation de la molécule intacte, mais principalement une hydroxylation simple et multiple produisant plusieurs métabolites phénoliques, dont la plupart sont convertis en composés conjugués de glucuronides. Deux des métabolites phénoliques sont biologiquement actifs, mais beaucoup moins que le diclofénac.

Excrétion : La clairance systémique totale du diclofénac plasmatique est de 263 ± 56 ml/min. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 à 2 heures. Quatre des métabolites, notamment les deux métabolites actifs, ont également une courte demi-vie plasmatique de 1 à 3 heures. Un métabolite, le 3'-hydroxy-4'-méthoxy du diclofénac, a une demi-vie plus longue, mais il est pratiquement inactif. Le diclofénac et ses métabolites sont excrétés principalement dans l'urine.

Populations et affections particulières

Il n'y a pas de différences entre les sexes quant aux propriétés pharmacocinétiques du diclofénac. Aucun problème d'innocuité ou d'efficacité relatif à l'ethnicité n'a été identifié sur le marché. Davies et Anderson (1997) ont examiné l'influence de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques du diclofénac pour les sujets très jeunes et les personnes âgées. Chez les personnes âgées, les modifications cutanées peuvent agir sur l'absorption chez certains patients. Toutefois, comme les taux plasmatiques sont très faibles après l'application topique, ces facteurs ne constituent pas un problème clinique. Pour des raisons similaires, il est peu probable que tout effet associé à une insuffisance rénale ou hépatique ait une influence d'importance clinique sur les propriétés pharmacocinétiques du diclofénac. Chez les patients atteints d'hépatite chronique ou de cirrhose compensée, la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont identiques à ceux des patients ne souffrant d'aucune maladie du foie.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

VOLTAREN EMULGEL doit être conservé à une température comprise entre 15 et 30 °C.

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES

Tube d'aluminium (laminé) : Il n'y a pas d'instructions spéciales pour la manutention de VOLTAREN EMULGEL.

Flacon distributeur : Il s'agit d'un contenant sous pression, il doit être protégé d'une exposition directe aux rayons du soleil et ne doit pas être percé ni brûlé, même vide.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VOLTAREN EMULGEL est une émulsion topique de type aqueux, crémeuse, homogène, onctueuse, blanche ou pratiquement blanche, existant en deux teneurs (diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p et 2,32 % p/p) et conditionnée en :

Gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % et gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 % :

- tube d'aluminium fermé par un bouchon à visser en polypropylène, comportant une pointe pour percer la membrane en aluminium avant la première utilisation;
- tube d'aluminium laminé muni d'un épaulement de polyéthylène haute densité et fermé par un sceau moulé. Le tube est fermé par un bouchon à visser en polypropylène, comportant une partie moulée que l'on insère et que l'on tourne pour retirer le sceau avant la première utilisation;
- flacon distributeur d'aluminium pressurisé (utilise de l'azote qui n'entre pas en contact avec le produit) contenant un sachet multicouche (dont une couche de polyéthylène basse densité qui entre en contact avec le produit) et muni d'une soupape de polyéthylène haute densité / oxyde de titane, d'un actionneur en polyoxyméthylène et d'un capuchon protecteur en plastique.

Les gels VOLTAREN EMULGEL 1,16 % et VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 % contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : alcool isopropylique, caprylocaprate de cocyle, carbomère, diéthylamine, eau purifiée, éther cétostéarylique de macrogol, huile de paraffine, parfum, propylène glycol.

Formats de tubes d'aluminium laminé : tubes de 30, 50, 100, et 150 g.

Formats de flacons distributeurs : flacons distributeurs de 75 et 100 mL (non commercialisés).

GEL VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % et gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % :

- tube d'aluminium laminé muni d'un épaulement de polyéthylène haute densité et fermé par un sceau moulé. Le tube est fermé par un bouchon à visser en polypropylène, comportant une partie moulée que l'on insère et que l'on tourne pour retirer le sceau avant la première utilisation.

Formats : tubes de 30 et 100 g dans un emballage renfermant aussi une carte posologique.

Les gels VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 % contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : alcool isopropylique, alcool oléique, butylhydroxytoluène, caprylocaprate de cocyle, carbomères, diéthylamine, eau purifiée, éther cétostéarylique de macrogol, huile de paraffine, parfum, propylène glycol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

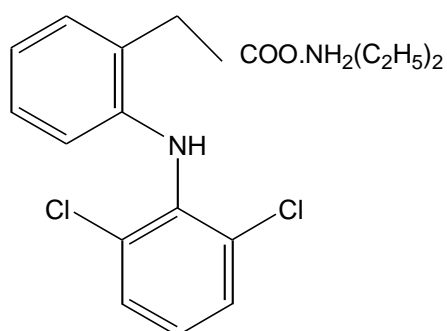
Substance médicamenteuse

Nom propre : Diclofénac diéthylamine

Nom chimique : {o-[(2,6-dichlorophényl)amino] phényl}} acétate de diéthylammonium

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈H₂₂Cl₂N₂O₂, 369,3

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le diclofénac diéthylamine est une poudre cristalline de couleur blanche à beige clair. Aucune forme polymorphique du diclofénac diéthylamine n'a été observée. La solubilité du diclofénac diéthylamine dans l'eau est de 15,8 g/L (à un pH de 7,8 et à 18 °C), de 17,4 g/L (à un pH de 7,6 et à 25 °C), et de 22,8 g/L (à un pH de 7,6 et à 37 °C). Le diclofénac diéthylamine a une plage de pH de 6,5 à 8,3 en solution à 1 % dans l'éthanol à 10 %. Le diclofénac diéthylamine a une valeur pK_a de 3,9 ± 0,2 dans l'eau à 25 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Pour l'indication « douleur associée aux blessures aux articulations et aux muscles », les études NF 113 et D458 L7/D141, portant sur le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %), et l'étude VOPO-P-307, portant sur le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %), sont considérées comme des études de base. Les données démographiques et la méthodologie pour ces études sont présentées au tableau 5.

Données démographiques et méthodologie

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets participant à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Douleur associée aux blessures aux articulations et aux muscles					
Gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %)					
NF113	Multicentrique, à groupes parallèles, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo Les sujets avaient subi un traumatisme des tissus mous occasionnant une entorse mineure, une luxation, un déchirement de muscle ou de tendon ou une élévation musculaire/contusion .	Le gel a été appliqué localement 4 fois par jour à une dose moyenne de 2,2 g (la dose a été déterminée par un médecin)	n = 254	VOLTAREN : 34,1 (7-88) Placebo : 35,5 (12-84)	<u>Hommes</u> VOLTAREN : 72 (57 %) Placebo : 83 (65 %) <u>Femmes</u> VOLTAREN : 54 (43 %) Placebo : 45 (35 %)
D458 L7 / D141	Monocentrique, à groupes parallèles, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo Les sujets étaient des soldats présentant des entorses aiguës de la cheville	VOLTAREN EMULGEL ou le placebo a été appliqué 3 fois par jour pendant 14 jours ou moins	n = 80	VOLTAREN : 22,4 (19-29) Placebo : 22,2 (19-31)	Les 80 sujets étaient tous des hommes

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets participant à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
GEL VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %)					
VOPO-P-307	Multicentrique, à groupes parallèles, avec trois groupes de traitement, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo Les sujets présentaient des entorses aiguës de la cheville	Le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % a été appliqué 3 fois par jour (t.i.d.) ou 2 fois par jour (b.i.d.) pendant 7 jours	Sujets en ITT* n = 162 Gel EMULGEL 2,32 % b.i.d. n = 80 Placebo n = 82 * tous les sujets ayant appliqué le gel au moins une fois Sujets SP** n = 139 Gel EMULGEL 2,32 % b.i.d. n = 71 Placebo n = 68 ** gel appliqué 2 fois par jour pendant 7 jours (comprend 6 sujets n'ayant pas appliqué la bonne quantité de gel)	Gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % t.i.d.* : 32,2 (18-81) b.i.d. : 30,9 (18-65) Placebo : 34,0 (17-66) * les sujets à t.i.d. ne font pas partie de l'analyse de l'efficacité	<u>Hommes</u> Gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % t.i.d.* : 49 (61,3 %) b.i.d. : 49 (61,3 %) Placebo : 54 (65,9 %) <u>Femmes</u> Gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % t.i.d.* : 31 (38,8 %) b.i.d. : 31 (38,8 %) Placebo : 28 (34,1 %) * les sujets à t.i.d. ne font pas partie de l'analyse de l'efficacité

Résultats des études – Traumatismes des tissus mous

Gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %

Étude NF113

Il y avait une différence significative en faveur du gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire 1,16 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) pour ce qui est de la douleur spontanée lors d'un mouvement délibéré au jour 7 : absence de douleur pour 44 % (51) du groupe de traitement actif contre 35 % (41) du groupe placebo, douleur modérée seulement pour 43 % (50) du groupe de traitement actif contre 38 % (44) du groupe placebo et douleur marquée pour 13 % (15) du groupe de traitement actif contre 24 % (28) du groupe placebo. Trois (3) sujets (3 %) du groupe placebo présentaient une douleur très marquée au bout de 7 jours alors qu'aucun sujet du groupe de traitement actif ne présentait de douleur marquée ($p = 0,05$ pour l'évaluation du jour 7) et des résultats comparables ont été obtenus pour la douleur à la pression, également au jour 7 ($p = 0,02$). Dans le groupe de traitement actif, la nécessité d'un traitement de secours était moindre et pour une durée nettement moins longue, c'est-à-dire que les sujets recevant le traitement actif ont cessé d'utiliser le traitement de secours avant ceux qui recevaient le placebo ($p = 0,02$). La régression de l'hématome était aussi plus rapide dans le groupe de traitement actif ($p = 0,04$). Ces données concordent avec les évaluations générales des investigateurs qui ont attribué le niveau « excellent » aux résultats du jour 7 chez 64 % des patients recevant le traitement actif et chez 52 % des patients recevant le placebo.

Étude D458 L7/D141

Il y avait une différence significative entre le groupe traité par le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) et le groupe placebo ($p < 0,001$) pour ce qui est de la douleur articulaire au repos et en mouvement (EVA 100 mm) ainsi que de l'œdème des articulations aux jours 3 et 4. (La douleur moyenne au repos [le matin] a chuté, sur l'échelle EVA, de 61,15 à 24,13 au jour 4 pour le groupe de traitement actif, alors que pour le groupe placebo, elle est passée de 53,33, au départ, à 29,71, au jour 4; $p < 0,001$.) Comme les patients ont abandonné au fur et à mesure qu'ils se sentaient mieux, au 7^e jour, seuls ceux qui n'avaient pas encore guéri faisaient encore partie de l'étude. À ce stade, il n'y avait pas de différence entre le traitement actif et le placebo pour ce qui est de l'œdème des articulations. Des nombres comparables de patients dans chaque groupe ont eu besoin d'une analgésie de secours. Soixante pour cent des patients recevant le traitement actif ont pu cesser d'utiliser le gel avant le 14^e jour, car ils n'avaient plus de symptômes, comparativement à 38 % dans le groupe placebo. Des interruptions attribuables à une efficacité insuffisante ont eu lieu dans le groupe placebo seulement (2 sujets). Durant les 10 premiers jours de traitement, les symptômes ont disparu chez près de deux fois plus de patients dans le groupe recevant le traitement actif que dans le groupe placebo ($n = 17$ et $n = 8$, respectivement, la valeur p n'est pas donnée dans le rapport final de l'étude). Ceci donne une indication de l'effet du traitement sur l'évolution chronologique naturelle du soulagement de la douleur.

GEL VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %

Étude VOPO-P-307 (entorse de la cheville)

Dans le cadre de l'étude VOPO-P-307, 139 patients souffrant d'une entorse aiguë latérale de la cheville (d'intensité légère à modérée) ont été répartis de façon aléatoire : 71 ont reçu VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) b.i.d., et 68 ont reçu le placebo. La posologie consistait à appliquer 2 g de gel (actif ou placebo) 2 fois par jour pendant 7 jours. Six (6) sujets (2 sujets traités par VOLTAREN EMULGEL Extra fort et 4 sujets sous placebo) n'ont pas appliqué la bonne quantité de gel, mais ont été inclus dans l'étude selon le protocole (SP). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la douleur associée au mouvement (DAM) au jour 5. Afin d'évaluer la douleur associée au mouvement sur une échelle EVA, le patient était étendu et l'investigateur, en tenant la cheville blessée à un angle de 45°, effectuait une légère supination de la cheville blessée jusqu'à un angle d'environ 30°. Tous les sujets de l'étude présentaient une DAM initiale ≥ 50 mm sur l'échelle EVA de 100 mm. Les critères d'évaluation secondaires étaient la DAM aux jours 3 et 8 et la douleur au repos, la sensibilité, l'œdème et la fonction de l'articulation de la cheville aux jours 3, 5 et 8. L'évaluation globale du bienfait (aux jours 3, 5 et 8) et l'évaluation globale du bienfait thérapeutique (aux jours 5 et 8) ont aussi été réalisées.

Au début de l'étude, les valeurs moyennes de DAM étaient similaires dans les deux groupes (intervalle de 75,4 à 76,5 mm). Quatre jours après le début du traitement (c.-à-d. au jour 5), les patients traités par le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % présentaient une DAM de 26,5 mm comparativement à 51,3 mm pour les patients du groupe placebo. Ainsi, la DAM moyenne des patients traités par le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort avait diminué, par rapport à la valeur initiale, de près de 50 mm sur une échelle EVA de 100 mm, ce qui correspond environ au double de la diminution de 25,2 mm observée chez les patients du groupe placebo. Le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % présentait une efficacité hautement et significativement supérieure à celle du placebo ($p < 0,0001$).

Lors d'une analyse a posteriori, l'ensemble de la population des sujets qui souffraient d'une entorse de la cheville de grade I ou II (intensité légère à modérée) a été classé selon que les patients présentaient une DAM initiale supérieure à 80 mm (28 sujets du groupe traité par VOLTAREN EMULGEL Extra fort ayant une DAM initiale moyenne de 88,4 mm et 24 sujets sous placebo ayant une DAM initiale moyenne de 87,8 mm) ou inférieure à 80 mm (43 sujets traités par VOLTAREN EMULGEL Extra fort ayant une DAM initiale moyenne de 67,1 mm et 44 sujets sous placebo ayant une DAM initiale moyenne de 70,2 mm) sur l'échelle EVA. L'efficacité a été évaluée dans chaque sous-groupe. En ce qui a trait au critère d'évaluation principal de l'efficacité, quatre jours après le

début du traitement (c.-à-d. au jour 5), le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % était nettement supérieur sur le plan statistique que le placebo pour réduire la DAM, et ce, autant chez les patients ayant une DAM initiale ≥ 80 mm (gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % = 56,5 mm; placebo = 27,6 mm; $p < 0,0001$) que chez ceux ayant une DAM initiale < 80 mm (gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % = 44,1 mm; placebo = 23,6 mm; $p < 0,0001$).

La douleur au repos a aussi été évaluée; au début de l'étude, les valeurs moyennes de douleur au repos étaient similaires dans les deux groupes (intervalle de 37,0 à 38,6 mm), mais quatre jours après le traitement (c.-à-d. au jour 5), la variation moyenne par rapport à la valeur initiale était de 28,3 mm chez les patients traités par le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % et de 21,8 mm chez les patients sous placebo.

Le temps médian requis pour obtenir une réduction de la DAM de 50 % (c.-à-d. une réduction de 37,5 mm sur l'échelle EVA) constitue une autre preuve de l'efficacité du gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 %. En effet, ce temps était de quatre jours dans le groupe traité par le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % par rapport à huit jours dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Le temps médian pour obtenir une DAM de 30 mm ou moins sur l'échelle EVA était de quatre jours dans les deux groupes de traitement actif, par rapport à huit jours dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Le traitement par le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % a donc accéléré la guérison de quatre jours.

Le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % était aussi efficace pour réduire l'œdème. Au début de l'étude, la différence moyenne quant à l'œdème entre la cheville blessée et la cheville controlatérale était similaire dans les deux groupes (intervalle de 1,7 à 1,8 cm). Sept jours après le début du traitement, la différence moyenne quant à l'œdème entre la cheville blessée et la cheville controlatérale était de 0,4 cm chez les patients traités par le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % et de 0,8 cm chez les patients sous placebo ($p < 0,0001$).

L'étude VOPO-P-307 a aussi évalué la satisfaction des patients à l'égard du traitement de la douleur liée à l'entorse de la cheville. Au jour 5, 86 % des sujets qui appliquaient le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % ont évalué leur satisfaction à l'égard du traitement comme étant bonne, très bonne ou excellente (42,3 %, 42,3 % et 1,4 % respectivement) par rapport à seulement 22 % des sujets du groupe sous placebo (17,6 %, 4,4 % et 0 % respectivement) ($p < 0,0001$).

Le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) aide à soulager la douleur, réduit l'œdème et améliore la mobilité des patients.

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude croisée monocentrique, ouverte, à doses multiples et avec répartition aléatoire a été menée auprès de 38 hommes et femmes volontaires en bonne santé afin de comparer le niveau d'exposition systémique obtenu avec le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) (2 applications par jour) dans des conditions non occlusives et semi-occlusives, le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) (4 applications par jour) dans des conditions non occlusives et les comprimés oraux de diclofénac sodique à 50 mg administrés t.i.d. L'exposition systémique était déterminée après des applications topiques répétées de 2 g de gel sur environ 400 cm² de peau d'une même cheville, par la mesure des concentrations plasmatiques de diclofénac. Le tableau 6 présente les résultats comparatifs de biodisponibilité obtenus après un traitement topique réalisé dans des conditions non occlusives.

Tableau 6 – Résumé des données comparatives de biodisponibilité

Diclofénac (2 x 2 g de gel à 2,32 % ou 4 x 2 g de gel à 1,16 % par jour pendant 7 jours, conditions non occlusives) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	67,9 74,6 (53,3)	62,4 68,7 (49,9)	108,4	92,9/126,5
C _{max} (ng/mL)	4,6 5,4 (84,9)	4,6 5,7 (82,7)	98,8	81,7/119,5
C _{min} (ng/mL)	1,6 1,8 (44,0)	1,5 1,6 (45,8)	109,9	90,8/133,0
T _{max} § (h)	13,8 (70,1)	16,2 (55,6)		

* Gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %)

† Gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) :

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'absorption systémique du diclofénac après l'application topique de VOLTAREN EMULGEL est d'environ 6 % de la dose administrée et les taux plasmatiques maximaux atteints sont 50 fois (doses répétées) à 100 fois (dose unique) plus faibles que ceux observés après une dose orale. L'efficacité du produit est confirmée par le fait que les concentrations de diclofénac soient suffisantes dans les tissus de la région visée après une application topique. Dans l'ensemble, VOLTAREN EMULGEL est censé produire un effet anti-inflammatoire et analgésique direct avec nettement moins d'effets indésirables qu'avec l'administration de diclofénac par voie orale.

Pharmacocinétique

Les résultats cliniques observés chez les humains et les animaux avec les AINS topiques, notamment le diclofénac, montrent que les concentrations plasmatiques sont plus faibles qu'avec les AINS administrés par voie générale, alors que les concentrations de médicament dans les tissus mous près de la région traitée restent à des niveaux jugés suffisants pour exercer une réponse anti-inflammatoire. Les analyses de l'efficacité thérapeutique et de la pharmacocinétique du diclofénac comprennent les articles de Chlud et Wagener (1987, 1991), de Chlud (1999), de Grahame (1995), de Davies et Anderson (1997) et de Vaile et Davies (1998).

Absorption percutanée, distribution, métabolisme, excrétion

L'absorption de divers AINS, notamment du diclofénac, a lieu à une profondeur d'au moins 3 ou 4 mm à travers le derme sous-jacent et les tissus sous-cutanés (Singh et Roberts, 1994). À ce niveau, le médicament provenant de la microcirculation dermique est absorbé dans la circulation systémique, mais sa concentration dans ces couches est toujours plus élevée que la concentration plasmatique. Bien qu'une faible proportion seulement de la dose soit absorbée, la peau tient lieu de réservoir à partir duquel il y a libération prolongée du médicament dans les tissus sous-jacents (Dreiser, 1994, Sioufi *et al.*, 1994). Une étude pharmacocinétique récente, à doses multiples et réalisée sur sept jours ([VOPO-PE-102](#)) a été menée avec le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) et le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel

VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %). Au jour 1, et ce, pour les deux traitements topiques, les concentrations plasmatiques moyennes de diclofénac ne dépassaient pas la limite inférieure de quantification (0,5 ng/mL) jusqu'à au moins 14 heures après la première dose et ont ensuite augmenté de façon constante pour atteindre 2 à 3 ng/mL après 24 heures. La fonction réservoir est importante lors du premier jour après l'application, car c'est à ce moment que la concentration de diclofénac atteint son maximum dans la couche cornée (Schaefer et Redelmeier, 1996).

Les valeurs minimales moyennes sont demeurées similaires du jour 5 au jour 7, ce qui indique que, dès le jour 5, l'état d'équilibre était atteint, avec des concentrations plasmatiques moyennes de diclofénac d'environ 3 ng/mL. Au jour 7, les concentrations plasmatiques moyennes étaient faibles et la fluctuation entre les pics et les creux était modeste. Toutefois, après l'administration d'une dose par voie orale, les concentrations plasmatiques moyennes au jour 7 ont augmenté abruptement, puis à l'intérieur de l'intervalle posologique de six heures, sont redescendues aux valeurs observées avant la prise de la dose.

Les données peuvent être décrites par un modèle linéaire à un compartiment où l'absorption représente le facteur limitant (c.-à-d. une cinétique dite « flip-flop » dans laquelle l'absorption est considérablement plus lente que l'élimination), ce qui est très courant pour les préparations topiques en raison de la persistance du composé dans le réservoir cutané.

La concentration de médicament est plus élevée dans le derme et les tissus sous-cutanés en dessous du point d'application que plus profondément où la concentration devient inférieure à la concentration plasmatique correspondante. Par conséquent, les effets anti-inflammatoires dans les tissus plus profonds peuvent être influencés à la fois par les concentrations directe et systémique du médicament (Singh et Roberts, 1994).

Lorsque VOLTAREN EMULGEL est appliqué localement, la quantité de diclofénac absorbée dans la peau intacte est proportionnelle à la durée de contact et à la superficie de peau traitée et dépend de la dose topique totale et du degré d'hydratation de la peau.

L'absorption systémique représente environ 3 à 7 % de la dose de diclofénac après l'application topique de 2,5 g de gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou de gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) par 500 cm² de peau, que l'on a laissé agir pendant 12 heures sur une peau non recouverte (Riess *et al.*, 1986, Davies et Anderson, 1997). Les concentrations plasmatiques de médicament sont bien inférieures à celles qui sont observées après l'administration d'une dose standard par voie orale ou intramusculaire, et inférieures aux valeurs auxquelles surviennent en général les effets indésirables. Les concentrations plasmatiques maximales de diclofénac après l'administration topique de VOLTAREN EMULGEL sont 50 fois (dose répétée) à 100 fois (dose unique) plus faibles qu'après l'administration par voie orale de comprimés VOLTAREN (Riess *et al.*, 1986). L'état d'équilibre est atteint après 2 jours d'administration 2 fois par jour et les faibles taux plasmatiques restent du même ordre tout au long de la journée, ce qui signifie qu'il y a absorption prolongée à partir du point d'application (Sioufi *et al.*, 1994). La pose d'un pansement occlusif peut augmenter de 3 à 10 fois l'absorption du diclofénac par la peau.

Le rapport 17727B-510.20-02-01-B décrit une étude de biodisponibilité, comparative, ouverte, avec répartition aléatoire, croisée à trois voies, avec dose simple et dose multiple (7 jours), menée auprès de 24 volontaires sains avec le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %), le comprimé entérosoluble de diclofénac et un timbre de diclofénac qui était au stade du développement dans la compagnie. Les principaux résultats pharmacocinétiques sont résumés au tableau 7.

Tableau 7 – Résumé des données pharmacocinétiques pour l'étude NCH 17727B-510.20-02-01B		
Paramètre	4 g de gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou de gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) (équivalent à 40 mg de diclofénac sodique) t.i.d.	Comprimé VOLTAREN 25 mg t.i.d.
<u>Après la première administration (jour 1)</u>		
C _{max} (ng/mL)	5,36 (0,502 - 42,6)	370 (92,0 - 984)
t _{max} (h)	20,00 (10,00 - 23,95)	4,00 (1,00 - 18,00)
ASC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	43,6 (0,502 - 240)	1190 (231 - 3800)
<u>Après la dernière administration du matin (jour 7)</u>		
C _{max} (ng/mL)	12,0 (2,54 - 45,1)	380 (51,0 - 1330)
t _{max} (h)	18,00 (0,00 - 20,00)	4,00 (1,00 - 20,00)
ASC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	179 (51,8 - 332)	1360 (327 - 4690)
C _{min} (ng/mL)	4,07 (1,19 - 8,06)	2,11 (< 0,5 - 4,79)
PTF (%) [fluctuations pic-vallée]	95,0 (36,2 - 313)	664 (360 - 1250)
Les valeurs de t _{max} sont les médianes (plage), les autres valeurs sont les moyennes géométriques (plage); n = 24 pour le timbre et le gel, n = 23 pour le comprimé		

Comme prévu, ces données montrent que la biodisponibilité relative du gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou du gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) par rapport aux comprimés est restée faible (C_{max} < 2 % et 3 % et ASC de 4 % et 13 %, respectivement) après la première et la dernière administration.

Une étude croisée monocentrique, ouverte, à doses multiples et avec répartition aléatoire a été menée auprès de 38 hommes et femmes volontaires en bonne santé afin de comparer le niveau d'exposition systémique obtenu avec le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) (2 applications par jour) dans des conditions non occlusives et semi-occlusives, le gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) (4 applications par jour) dans des conditions non occlusives et les comprimés oraux de diclofénac sodique à 50 mg administrés t.i.d. L'exposition systémique était déterminée après des applications topiques répétées de 2 g de gel sur environ 400 cm² de peau d'une même cheville, par la mesure des concentrations plasmatiques de diclofénac. Le tableau 6 présente les résultats comparatifs de biodisponibilité obtenus après un traitement topique réalisé dans des conditions non occlusives. La biodisponibilité relative du diclofénac (rapport ASC) pour le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) par rapport au comprimé était de 4,5 % au jour 7 (pour des doses équivalentes de diclofénac sodique). L'utilisation d'un pansement perméable à la vapeur d'eau n'avait pas d'effet sur l'absorption.

Tableau 8 – Résumé des données pharmacocinétiques pour l'étude VOPO-PE-102		
Paramètre	2 g de gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou de gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) (équivalent à 40 mg de diclofénac sodique) b.i.d.	Comprimé VOLTAREN 50 mg t.i.d.
<u>Après la dernière administration du matin (jour 7)</u>		
C _{max} (ng/mL)	4,6 (2,2-29,4)	1367 (88-4240)
t _{max} (h)	19,00 (00,00 - 24,00)	7,30 (01,00 - 24,00)
ASC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	67,9 (38,2-255,2)	2830 (249-5955)
C _{min} (ng/mL)	1,6 (< LIQ à 4,2)	3,5 (< LIQ à 13,4)
PTF (%) [fluctuations pic-vallée]	96 (45-327)	1156 (540-2644)

Tableau 8 – Résumé des données pharmacocinétiques pour l'étude VOPO-PE-102

Paramètre	2 g de gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou de gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) (équivalent à 40 mg de diclofénac sodique) b.i.d.	Comprimé VOLTAREN 50 mg t.i.d.
Les valeurs de t_{max} sont les médianes (plage), les autres valeurs sont les moyennes géométriques (plage); n = 38 pour le gel, n = 38 pour le comprimé		

Le diclofénac est fortement lié aux protéines dans le plasma (> 99,7 %), principalement à l'albumine (99,4 %) (Reiss *et al.*, 1978). Le diclofénac est principalement métabolisé par le foie (Davies et Anderson, 1997) pour donner des métabolites pratiquement inactifs (Stierlin, Faigle et Colombi, 1978, Stierlin *et al.*, 1979, Faigle *et al.*, 1988). La clairance systémique totale du diclofénac plasmatique est de 263 ± 56 mL/min (moyenne \pm É.-T.). La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 à 2 heures. Le diclofénac et ses métabolites sont excrétés principalement dans l'urine (60 %).

Le diclofénac dans les tissus ciblés

Après l'administration topique de VOLTAREN EMULGEL aux articulations de la main et du genou, les concentrations de diclofénac mesurées dans le tissu synovial et le liquide synovial sont parfois 20 fois plus élevées que la concentration plasmatique (Riess *et al.*, 1986). Dans l'étude C.R.B. R8/1986, les concentrations plasmatiques de diclofénac enregistrées le quatrième jour chez 7 patients étaient comprises entre 6 et 52 ng/mL avec une valeur extrême de 698 ng/mL. Dans le liquide synovial, les concentrations de diclofénac étaient comprises entre 119 et plus de 3 320 ng/mL et dans le tissu synovial entre 131 et 1 740 ng/mL. Dans l'autre étude T13/1987, le diclofénac n'a pas pu être détecté dans les échantillons de plasma. Dans le liquide synovial des articulations du genou, les concentrations de diclofénac étaient de l'ordre de 6,5 à 22,1 ng/g d'échantillon. Ces études confirment qu'en application topique, le diclofénac atteint les tissus cibles (tissus mous ou articulations) à des concentrations suffisantes pour exercer une réponse thérapeutique. Les publications pertinentes comprennent celles de Radermacher *et al.* (1991), Gondolph-Zink et Gronwald (1996), Day *et al.* (1999), Kurowski et Dunky (1992), Chlud et Wagener (1987, 1991), Chlud (1999), Dreiser (1994) et Giuliano et Warner (1999).

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses habituelles entre les AINS oraux et les anticoagulants ou les médicaments antidiabétiques oraux, par exemple, sont généralement la conséquence de la haute affinité des AINS pour les protéines. La quantité de substance active présente dans la circulation étant nettement plus faible après l'application topique qu'après l'administration orale, on peut s'attendre à ce que ces interactions soient très peu probables avec VOLTAREN EMULGEL.

Pharmacocinétique chez les populations spéciales

Il n'y a pas de différences entre les sexes quant aux propriétés pharmacocinétiques du diclofénac. Aucun problème d'innocuité ou d'efficacité relatif à l'ethnicité n'a été identifié sur le marché. Davies et Anderson (1997) ont examiné l'influence de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques du diclofénac pour les sujets très jeunes et les personnes âgées. Chez les personnes âgées, les modifications cutanées peuvent agir sur l'absorption chez certains patients. Toutefois, comme les taux plasmatiques sont très faibles après l'application topique, ces facteurs ne constituent pas un problème clinique. Pour des raisons similaires, il est peu probable que tout effet associé à une insuffisance rénale ou hépatique ait une influence d'importance clinique sur les propriétés pharmacocinétiques du diclofénac. Chez les

patients atteints d'hépatite chronique ou de cirrhose compensée, la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont identiques à ceux des patients ne souffrant d'aucune maladie du foie.

Pharmacodynamie

Études de pharmacodynamie – Activité anti-inflammatoire

Comme pour les autres AINS, la capacité du diclofénac d'inhiber la synthèse des prostaglandines est déterminante dans la réponse anti-inflammatoire. Les données des études *in vitro* montrent que la plupart des AINS topiques sont capables d'inhiber considérablement la synthèse des prostaglandines. À cet égard, le diclofénac possède une forte activité intrinsèque, démontrée *in vitro* dans les microsomes synoviaux rhumatoïdes humains (Dreiser, 1994).

Les prostaglandines, avec les thromboxanes et le leucotriène B4 (LTB4), sont responsables de plusieurs effets inflammatoires comme la vasodilatation, l'augmentation de perméabilité vasculaire, l'hyperalgésie et l'agrégation plaquettaire accrue. Les radicaux oxygénés libres, aussi médiateurs de l'inflammation, sont des sous-produits de la synthèse des prostaglandines. Le diclofénac inhibe de manière non spécifique la voie de la cyclo-oxygénase avec réduction subséquente de la production de prostaglandines, de prostacycline et de thromboxanes. Bien que non spécifique, le diclofénac inhibe de préférence la voie de la COX-2 (Giuliano et Warner, 1999). La production de leucotriènes diminue également après l'administration de diclofénac, ce qui laisse à penser un effet inhibitoire sur la voie de la lipoxigénase avec une répercussion directe sur le LTB4 et l'inhibition de la douleur (Amadio, Cummings et Amadio, 1993).

Les propriétés pharmacodynamiques du diclofénac ont été démontrées pour chacun des sels de sodium, de potassium et de diéthylamine administrés par voie orale ou topique chez des modèles animaux standard d'inflammations aiguë et chronique (Hiramatsu *et al.*, 1990, Kyuki *et al.*, 1983).

Il a également été signalé que le diclofénac diéthylamine à 1,16 % en application topique inhibe activement l'inflammation cutanée induite par le nicotinate de méthyle, qui fait intervenir les prostaglandines et l'acide arachidonique. Il a été montré que le diclofénac topique exerce un effet anti-inflammatoire puissant et prolongé, même 48 heures après l'application (Duteil *et al.*, 1990).

Les propriétés anti-inflammatoires de VOLTAREN EMULGEL ont été démontrées lors de deux essais avec répartition aléatoire et à double insu, contrôlés par placebo (voir le tableau 9), l'un auprès de volontaires sains à l'aide du modèle d'inflammation provoquée par les cristaux d'urate (NGB 5) et l'autre auprès de patients présentant une synovite chronique du genou (NGB 8855). VOLTAREN EMULGEL s'est avéré supérieur au placebo pour réduire de façon significative le diamètre de l'érythème en 24 heures dans l'étude NGB 5 ($p < 0,05$) et pour réduire de façon significative l'indice thermique dans l'étude NGB 8855 ($p < 0,04$). Étant donné la petite taille des études, seuls les paramètres objectifs de l'érythème et de l'indice thermique ont pu être prouvés.

Tableau 9 – Résumé des études NGB 5 et NGB 8855

Étude Investigateur Pays	Posologie Méthodologie Comparateur	Pathologie	Population	Critères	Efficacité
NGB 5 P.A. Dieppe R.-U.	5 applications en 48 heures (toutes les 12 h) Double insu, étude croisée Placebo	Modèle d'inflammation provoquée par les cristaux d'urate	Total : 19 (volontaires sains) Groupe d'âge : 18 à 50 ans	Diamètre de la lésion, sensibilité, intensité de l'érythème, préférence du sujet et de l'investigateur.	VE vs Placebo : réduction significative du diamètre de l'érythème au bout de 24 heures. Préférence de l'investigateur et du volontaire après 48 heures (p < 0,05).
NGB 8855 B. Hazelman R.-U.	3/j pendant 7 jours ou moins Double insu, étude croisée Placebo	Synovite chronique du genou légère à modérée	Total : 13 Hommes : 38 % Âge moyen : 55 ans Groupe d'âge : 13 à 82 ans	Indice thermique, sensibilité, douleur lors d'un mouvement passif, œdème, traitement de secours.	VE vs Placebo : réduction de l'indice thermique (p < 0,04).

Duteil *et al.* (1990) ont comparé la puissance de VOLTAREN EMULGEL à celle de cinq autres AINS topiques (indométhacine, ibuprofène, phénylbutazone, buféxamac et acide niflumique) et trois corticostéroïdes topiques (clobétasol, hydrocortisone et butyrate d'hydrocortisone) chez des volontaires sains. Quatre heures après une seule application de chaque médicament sur l'avant-bras, l'inhibition de l'inflammation induite par le nicotinate de méthyle était plus marquée avec VOLTAREN EMULGEL et l'indométhacine en crème (respectivement 84 % et 85 % par rapport à l'excipient témoin). VOLTAREN EMULGEL a produit l'effet anti-inflammatoire le plus soutenu, l'inhibition étant de 75 % lors d'un nouveau test 48 heures après l'application.

Études de pharmacodynamie – Activité analgésique

Il est intéressant de noter que le diclofénac bloque également la voie de la lipoxigénase de la cascade arachidonique, inhibant ainsi la formation de LTB₄ qui est un médiateur connu de la douleur stimulant les récepteurs de la douleur dans les nerfs sensoriels périphériques (Martin, *et al.*, 1988). L'inhibition de la lipoxigénase diminue également la formation de substance à réaction lente résultant de l'anaphylaxie (composée de leucotriènes C₄, D₄ et E₄).

Chez les animaux, on a montré à l'aide du test de Randall et Sellito que VOLTAREN EMULGEL entraîne une élévation du seuil de la douleur après une seule injection sous-cutanée de levure en suspension (Kyuki *et al.*, 1983).

TOXICOLOGIE

Gel VOLTAREN EMULGEL 1,16 % ou gel Voltaren Emulgel Douleur dorsale et musculaire 1,16 %

La toxicologie du gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (ou du gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 11,6 mg/g) a été étudiée lors d'une série d'études *in vivo*, notamment la toxicité aiguë et celle liée à une dose répétée tous les trois mois, mais en mettant surtout l'accent sur les problèmes de tolérance locale potentielle et de photo-innocuité (voir le tableau 10 ci-dessous).

Type et durée de l'étude	Voie d'administration	Espèces	Composé administré
Toxicité liée à une dose unique	Topique, recouvert	Rat	Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Toxicité liée à une dose unique	Orale	Rat	Diclofénac diéthylamine
Toxicité liée à une dose répétée : 3 mois	Topique, recouvert	Lapin	Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Tolérance locale / photo-innocuité			
Phototoxicité, dose unique	Topique	Souris	Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Phototoxicité, dose unique	Topique	Cobaye	Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Photo-allergénicité	Topique	Cobaye	Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Sensibilisation cutanée	Topique, recouvert	Cobaye	Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Irritation cutanée, 5 jours	Topique, recouvert	Lapin	Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Irritation cutanée, 5 jours	Topique, recouvert	Lapin	Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Irritation oculaire, dose unique	Oculaire	Lapin	Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g

Le gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 11,6 mg/g) a été généralement bien toléré. La toxicité aiguë du diclofénac diéthylamine était essentiellement la même que celle du diclofénac sodique par rapport à la valeur de base. Aucun signe d'irritation locale significative, de toxicité inattendue ou de problèmes de photo-innocuité n'a été observé.

Il n'y a pas eu d'autres études portant spécifiquement sur la toxicité de la substance médicamenteuse, le diclofénac diéthylamine, ou du produit, le gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 11,6 mg/g). La toxicologie non clinique du diclofénac sodique s'applique directement au diclofénac diéthylamine; elle est résumée ci-dessous.

Des expériences avec une dose unique chez la souris, le rat, le lapin et le chien donnent une DL₅₀ intraveineuse de l'ordre de 100 mg/kg et une DL₅₀ orale plus proche de 200 mg/kg avec peu d'indices indiquant l'existence d'une influence significative de l'âge ou du sexe sur le résultat. Une étude sur l'administration orale chez des babouins indique une tolérance nettement plus élevée avec une DL₅₀ probablement supérieure à 600 mg/kg. Les décès consécutifs à l'administration intraveineuse sont généralement attribués à l'insuffisance respiratoire ou cardiaque, ceux consécutifs à l'administration orale étant attribués à des problèmes gastro-intestinaux.

Selon des études de gavage par voie orale avec doses répétées pendant six mois ou moins chez des rats, le niveau correspondant à l'absence d'effets indésirables observés (niveau sans effet nocif observé) est de 1 à 2 mg/kg/j. Un résultat comparable a été obtenu lors d'une étude d'un mois avec l'administration alimentaire. Aux doses supérieures à 4 mg/kg/j, les décès étaient fréquents et généralement associés à une anémie légère, une neutrophilie, une perturbation des protéines plasmatiques, une hématopoïèse extramédullaire accrue et, plus fréquemment, une ulcération du tractus gastro-intestinal accompagnée d'une péritonite. Ces derniers cas étaient couramment associés à une hypertrophie ou une hyperplasie réactive des ganglions lymphatiques mésentériques.

Lors d'une série d'études sur des babouins, des changements comparables ont été observés avec décès survenant systématiquement dans les trois premiers mois de traitement à 20 mg/kg/j ou plus. Lors d'une étude d'un an, cinq animaux traités à raison de 15 mg/kg/j sur 14 sont morts au bout de 8,5 mois lorsque cette posologie a été réduite à 10 mg/kg/j. La constipation et la diarrhée étaient toutes deux apparentes et il y a eu une forte incidence

d'ulcères cutanés dont la gravité était liée au traitement. Dans les deux études de trois mois, mais pas dans l'étude d'un an, des signes de néphropathie ont été observés aux fortes doses avec augmentation du taux d'azote uréique dans le sang et déséquilibre des électrolytes du plasma dans une des études. Dans l'étude d'un an uniquement et seulement à forte dose (où 13 animaux sur 14 sont morts en dépit d'une baisse de posologie), une hyperplasie corticosurrénale a été notée chez plusieurs animaux. Les autres effets observés chez les babouins étaient essentiellement comparables aux effets observés chez les rats, et les décès étaient tous associés à des modifications gastro-intestinales. Des modifications gastro-intestinales ont été observées aux posologies les plus faibles étudiées chez des babouins (environ 3 à 5 mg/kg/j), mais elles étaient généralement considérées comme reflétant une exacerbation de pathologies pré-existantes plutôt qu'un effet du traitement par le diclofénac.

La toxicologie génétique potentielle du diclofénac sodique a été étudiée dans de nombreuses études *in vitro* et *in vivo*. La plupart de ces études, effectuées il y a plusieurs années, comprennent :

- Tests d'Ames sur le médicament, sur les concentrés d'urine et de bile, et sur les principaux métabolites hydroxylés du diclofénac.
- Études *in vitro* sur la mutation des cellules mammaliennes du diclofénac sodique et de ses métabolites hydroxylés.
- Tests *in vivo* d'aberration chromosomique et d'anomalie des noyaux chez des hamsters chinois après un traitement de courte durée et une administration répétée pendant 12 semaines.
- Analyses métaphasiques des spermatogonies et des spermatoocytes après cinq administrations.
- Une étude majeure de la dose létale chez la souris.

Aucune de ces études n'a donné de signe de résultat positif. Des études *in vitro* d'aberrations photochromosomiques et de photomutagenicité totalement conformes aux BPL ont été entreprises récemment. L'étude de photomutagenicité (test d'Ames) était également négative. Des aberrations chromosomiques ont été observées dans l'autre étude, à 25 µg/mL et avec 16 minutes de rayonnement UV. Ces pathologies étaient associées à un indice mitotique réduit et le résultat apparemment positif est attribué à la toxicité. Aucune aberration chromosomique n'a été observée aux doses faibles d'UV ou aux faibles concentrations de diclofénac. Une autre étude conventionnelle *in vivo* conforme aux BPL et portant sur les aberrations chromosomiques a également été effectuée avec le diclofénac sodique et était également négative.

Une étude de cancérogénicité sur la souris et deux sur le rat ont été effectuées. D'après les données de concentration plasmatique obtenues durant la plus récente de ces études, les niveaux d'exposition étaient compris entre 12 et 45 ng/g chez la souris au niveau sans effet nocif observé (0,3 mg/kg/j) et entre 10 et 48 ng/mL chez le rat à la posologie la plus faible (0,25 mg/kg/j). Dans les trois études, on a observé une augmentation du taux de mortalité liée à la posologie à 1 et 2 mg/kg/j, et seuls des animaux isolés ont survécu à la forte dose. La plupart des décès étaient associés à l'ulcération gastro-intestinale et à la péritonite. Il y a eu peu de modifications pouvant être attribuées au traitement aux faibles doses (0,1 à 0,5 mg/kg/j) et, dans aucune de ces études, il n'y a eu d'augmentation attribuable au traitement des incidences de tumeurs bénignes ou malignes.

La toxicité reproductive a été évaluée lors d'une série d'études antérieures aux études conceptuelles de la CIH, notamment les études de segments I et III chez le rat et diverses études de segment II chez la souris, le rat et le lapin. Presque toutes les études comprenaient un traitement aux posologies toxiques et le décès des mères, habituellement attribué à la péritonite, était un résultat courant. Le traitement au diclofénac sodique dans les études de segments I et III était généralement associé à une légère prolongation de la gestation et occasionnellement à une dystocie entraînant une augmentation de la mortalité périnatale. Même si l'on n'en tient pas compte, les pertes d'embryons ou de fœtus et les pertes périnatales étaient plus nombreuses. Le poids à la naissance était plus faible. Dans les deux études, les modifications fœtales s'étendaient à la plus faible dose examinée, de 2 mg/kg/j. À l'exception des décès associés à la dystocie, la survie postnatale n'était pas affectée.

Dans les études de segment II chez la souris, le traitement n'avait pas d'effet net à 2 ou 4 mg/kg/j en administration orale, même s'il était administré durant les 17 premiers jours de la gestation. Les diminutions du nombre de fœtus et

l'ossification réduite aux posologies plus fortes étaient associées à une grave toxicité maternelle. Un schéma similaire a été observé dans les études d'administration orale chez le rat. Il y a eu quelques résultats contradictoires mineurs à 4 mg/kg/j, mais aucun à 2 mg/kg/j. Il y a eu toutefois des effets nets aux doses plus fortes, notamment une ossification réduite, qui étaient attribués à la toxicité maternelle. Une étude intramusculaire a indiqué l'absence de modifications chez les fœtus à 10 mg/kg/j, en dépit de la sédation maternelle et des réactions locales au point d'injection. Toutefois, dans une étude sous-cutanée sur le rat, conforme aux BPL, une réduction minimale de l'ossification a été identifiée à 1,2 mg/kg/j, et 0,4 mg/kg/j était un niveau sans effet nocif observé. Dans une étude de segment II portant sur des doses orales chez le lapin, 5 mg/kg/j était nettement un niveau sans effet nocif observé, les modifications à 10 mg/kg/j comprenaient une augmentation des résorptions embryonnaires et fœtales ainsi qu'une ossification réduite pour trois fœtus. Dans une étude portant sur des doses administrées par voie intramusculaire chez le lapin, une dose de 3 mg/kg/j a été identifiée comme étant un niveau sans effet nocif observé avec augmentation du nombre d'avortements et de morts de fœtus, diminution du nombre de fœtus complètement formés et réduction de l'ossification, et baisse de viabilité fœtale aux posologies plus fortes, associée à la toxicité maternelle.

GEL VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %)

La toxicologie du gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou du gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) a été étudiée lors d'une série d'études *in vivo*. Les études mentionnées au tableau 11 portaient particulièrement sur les problèmes de tolérance locale potentielle, de sensibilisation et de photo-innocuité.

Tableau 11 – Programme de toxicologie du gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou du gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %)

Type et durée de l'étude	Voie d'administration	Espèce	Composé administré
Étude de 7 jours de doses répétées sur l'irritation cutanée chez le lapin	Topique avec application de 25 mg/cm ² du produit à tester VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g et application de 50 mg/cm ² du gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (conditions occlusives pendant 4 et 18 heures)	Lapin	Gel VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Étude cumulative de 28 jours sur l'irritation cutanée chez le lapin	Topique avec application de 25 mg/cm ² du produit à tester VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g et application de 50 mg/cm ² du gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (conditions occlusives pendant 4 heures)	Lapin	Gel VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Étude cumulative de 90 jours sur la tolérance locale	Topique avec application de 10 mg/cm ² et de 20 mg/cm ² du produit à tester	Lapin	Gel VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g
Test de sensibilisation selon le protocole de maximisation de Magnusson et Kligman	Topique avec application de 0,25 mg/15 cm ² du produit à tester à 100 %, 50 % et 25 %	Cobaye albinos	Gel VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g
Test de photosensibilisation	Topique avec application de 3,8 mg/cm ² du produit à tester	Cobaye albinos	Gel VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g

Le traitement topique par le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) semblait être bien toléré. Même si les indices d'irritation associés au traitement par le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) étaient légèrement plus élevés que ceux du gel commercialisé VOLTAREN EMULGEL 1,16 % (ou du gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %) (probablement en raison de la concentration accrue de l'ingrédient actif), l'irritation observée était considérée comme légère. Tous les érythèmes observés, qu'ils soient associés au traitement par le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) ou au traitement par le gel VOLTAREN

EMULGEL 1,16 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire 1,16 %), étaient passagers et à peine visibles. De plus, lors des études cumulatives de 28 et 90 jours sur l'irritation, le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) était bien toléré. Chez le cobaye, le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) n'était ni sensibilisant ni photosensibilisant. Ces résultats indiquent que le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort 2,32 % (ou le gel VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort 2,32 %) devrait être bien toléré.

RÉFÉRENCES

- American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information; 1671, 1679-84, 1700, 1705, 1715, 1718-9, 1731, 1736, 1826, 1828-9. American Society of Health System Pharmacists (1999). La source qui fait autorité la plus complète en matière de renseignements d'évaluation des médicaments.
- Amadio P, Cummings DM, Amadio P (1993). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Tailoring therapy to achieve results and avoid toxicity. *Postgrad Med*; 93(4): 73-6, 79-81, 85-6, 88, 93-6
- Bertolini A, Ottani A et Sandrini M (2001) Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res*; 44(6): 437-50
- Chlud K, Wagener HH (1987). Perkutane Therapie mit NSAID (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs) unter besonderer Berücksichtigung kinetischer Fragen. *EULAR Bull*; 2: 41-45.
- Chlud K, Wagener HH (1991). Perkutane Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika. *Fortschr Med*; 109(2): 29-32.
- Chlud K (1999). Zur Anwendung von NSAR-Topika bei irritierten und dekompenzierten Arthrosen. *Wien Med Wochenschr*; 149: 546-7.
- Davies NM, Anderson KE (1997). Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet*; 3(3):184-213.
- Day RO, McLachlan AJ, Graham GG, *et al* (1999) Pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid. *Clin Pharmacokinet*; 36(3): 191-210
- Dreiser RL (1994) Topical antirheumatic drug therapy: current practice and future trends. *Eur J Rheumatol Inflamm*; 14(4): 3-8.
- Duteil L, Queille C, Poncet M, *et al* (1990) Objective assessment of topical corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in methyl-nicotinate-induced skin inflammation. *Clin Exp Dermatol*; 15: 195-9
- Faigle JW, Böttcher I, Godbillon J, *et al* (1988) A new metabolite of diclofenac sodium in human plasma. *Xenobiotica*; 18(10): 1191-7
- Giuliano F et Warner TD (1999) *Ex Vivo* assay to determine the cyclooxygenase selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Pharmacol*; 126: 1824-30
- Gondolph-Zink B, Gronwald U (1996). Wirkstoffkonzentrationen in artikulären und periartikulären Geweben des Kniegelenkes nach kutaner Anwendung von Diclofenac-Diethylammonium Emulgel. *Akt Rheumatol*; 21: 298-304
- Grahame R (1995). Transdermal non-steroidal anti-inflammatory agents. *Br J Clin Pract*; 49 (1): 33-35.
- Hiramatsu Y, Akita S, Salamin PA, *et al* (1990) Assessment of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in animal models. *Arzneim. Forsch*; 40: 1117-1124.
- Kurowski M, Dunky A (1992) Transdermal absorption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis patients; I. diclofenac. *Int J Pharm Ther Toxicol*; 30(11): 479

Kyuki K, Shibuya T, Tsurumi K, *et al* (1983) Anti-inflammatory effect of diclofenac sodium ointment (cream) in topical application. *Japan J Pharmacol*; 33: 121-132.

Martin H, Basbaum A, Goetzl J, *et al* (1988) Leukotriene B4 Decreases the Mechanical and Thermal Thresholds of C-Fiber Nociceptors in the Hairy Skin of the Rat. *Journal of Neurophysiology*; 60: 438-445.

Radermacher J, Jentsch D, Scholl MA, *et al* (1991) Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol*; 31: 537-41

Riess W, Schmid K, Botta L, *et al* (1986) Percutaneous absorption of diclofenac. *Arzneim Forsch* 1986; 36(2): 1092-1096.

Schaefer H et Redelmeier TH (1996) Factors Effecting Percutaneous Absorption. In *Skin Barrier. Principles of percutaneous absorption*. Basel: Karger; 153-212.

Singh P, Roberts MS (1994).Skin permeability and local tissue concentrations of non-steroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J Pharm Exp Ther*; 268: 144-151.

Sioufi A, Pommier F, Boschet F, *et al* (1994) Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated application of diclofenac emulgel. *Biopharm Drug Disp*; 15: 441-449.

Stierlin H, Faigle JW, Colombi A (1978).Pharmacokinetics of diclofenac sodium (VOLTAREN) and metabolites in patients with impaired renal function. *Scand J Rheumatol*; Suppl 22: 30-5.

Stierlin H, Faigle JW, Sallmann A, *et al* (1979).Biotransformation of diclofenac sodium (VOLTAREN) in animals and in man. Isolation and identification of principal metabolites. *Xenobiotica*; 9(10): 601-10

Todd PA et Sorkin EM (1988) Diclofenac sodium: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*; 35:244-85.

Vaile JH, Davis P (1998).Topical NSAIDs for musculoskeletal conditions. A review of the literature. *Drugs*; 56 (5): 783-799.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Voltaren Emulgel/

Voltaren Emulgel Douleur dorsale et musculaire
Diclofénac diéthylamine en gel à 11,6 mg/g (1,16 %)

Voltaren Emulgel Extra fort/

Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort
Diclofénac diéthylamine en gel à 23,2 mg/g (2,32%)

Ce feuillet est la troisième et dernière partie de la « Monographie de produit » publiée après l'approbation de la vente de **Voltaren Emulgel**, de **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, de **Voltaren Emulgel Extra fort** et **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tout au sujet de **Voltaren Emulgel**, de **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, de **Voltaren Emulgel Extra fort** et de **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort. Lisez attentivement tout ce feuillet avant de commencer à prendre ce médicament, car il contient de précieux renseignements.

- Conservez ce feuillet aux fins de consultation ultérieure.
- Si vous avez d'autres questions sur ce médicament et pour obtenir des précisions ou des conseils, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Voltaren Emulgel, **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, **Voltaren Emulgel Extra fort** et **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort

- Pour soulager la douleur associée aux blessures mineures récentes (aiguës) aux articulations et aux muscles localisées, telles que les entorses, les foulures et les blessures sportives (*p. ex.*, entorse de la cheville, foulure de l'épaule ou douleurs aux muscles dorsaux). Le repos peut également aider à atténuer l'inconfort associé à la douleur.

Les effets de ce médicament :

Voltaren Emulgel, **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, **Voltaren Emulgel Extra fort** et **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort sont spécialement formulés pour être appliqués par friction cutanée afin de soulager la douleur aiguë des articulations et des muscles. Le diclofénac, la substance active, fait partie des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui agissent dans l'organisme en bloquant la production de certaines substances, les prostaglandines, qui interviennent dans l'apparition de la douleur et de l'inflammation.

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

- Si vous prenez déjà du diclofénac ou n'importe quel autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en vente libre ou délivré sur ordonnance pour traiter la douleur, la fièvre ou l'inflammation, comme l'ibuprofène ou l'acide acétylsalicylique (AAS) ou la naproxène. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Si au cours des derniers mois vous avez eu une réaction allergique au diclofénac ou tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) comme de l'ibuprofène, de l'AAS ou du naproxène.
- Si vous avez des crises d'asthme, d'urticaire ou une rhinite aiguë (inflammation nasale, irritation ou obstruction nasale durant moins de 6 semaines), une enflure du visage ou de la langue, ou encore un écoulement nasal après la prise d'AAS ou d'autres AINS.
- Si vous êtes allergique à un ingrédient non médicinal du gel (voir la liste des ingrédients non médicinaux).
- Si vous êtes dans les 3 derniers mois de grossesse, car il pourrait nuire à l'enfant à naître ou causer des problèmes lors de l'accouchement.
- Si vous allaitez.

Si l'une de ces circonstances vous concerne, n'utilisez pas ce médicament. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

L'ingrédient médicinal :

Diclofénac diéthylamine

Les ingrédients non médicinaux :

Les gels **Voltaren Emulgel** 1,16 % et **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire 1,16 % contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : Carbomère, caprylocaprate de cocoyle, diéthylamine, alcool isopropylique, huile de paraffine, éther cétostéarylique de macrogol, parfum (contient du benzoate de benzyle), propylène glycol, eau purifiée.

Les gels **Voltaren Emulgel Extra fort** 2,32 % et **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort 2,32 % contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : alcool isopropylique, alcool oléique, butylhydroxytoluène, caprylocaprate de cocoyle, carbomères, diéthylamine, eau purifiée, éther cétostéarylique de macrogol, huile de paraffine, parfum, propylène glycol.

Le propylèneglycol et le benzoate de benzyle peuvent causer une légère irritation cutanée localisée chez certaines personnes.

Le butyl hydroxytoluène peut causer des réactions cutanées locales (*p. ex.* une dermatite de contact) ou une irritation des yeux ou des muqueuses.

La présentation :

Les gels **Voltaren Emulgel** 1,16 % et **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire 1,16 % sont offerts en tubes de 20 g, 30 g, 50 g, 100 g, 120 g et 150 g.

Les gels **Voltaren Emulgel Extra fort** 2,32 % et **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort 2,32 % sont présentés en

tubes de 30 g et 100 g dans un emballage renfermant aussi une carte posologique.

Le gel est blanc, rafraîchissant, non gras, crémeux et ne tache pas.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser **Voltaren Emulgel**, **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, **Voltaren Emulgel** Extra fort et **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien dans les cas suivants :

- Vous présentez des antécédents d'ulcères gastriques ou vous prenez des médicaments pour de tels troubles gastro-intestinaux;

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Vous êtes enceinte, vous pensez pouvoir l'être ou vous souhaitez le devenir.
- Vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris en vente libre.

Voltaren Emulgel et **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire ne doivent pas être utilisés chez les enfants de moins de 16 ans.

Voltaren Emulgel Extra fort et **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort ne doivent pas être utilisés chez les enfants de moins de 18 ans.

N'appliquez pas le produit sur les coupures ou les plaies ouvertes ni en cas d'éruption cutanée ou d'eczéma. Le traitement doit être interrompu si une éruption cutanée se manifeste après l'application du produit.

N'appliquez pas le produit sur de grandes surfaces de peau. Ne l'utilisez pas pendant plus longtemps que la durée approuvée, sauf sur l'avis d'un médecin.

On peut utiliser un appareil orthopédique ou un bandage couramment utilisé pour des blessures comme les entorses, mais n'enveloppez pas la peau dans un pansement étanche à l'air (plastique) ou occlusif lorsque vous utilisez **Voltaren Emulgel**, **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, **Voltaren Emulgel** Extra fort et **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort.

Dans des cas très rares, l'utilisation de ce produit peut rendre la peau plus sensible aux rayons solaires. Utilisez le produit avec précaution en cas d'exposition au soleil, aux lampes de bronzage ou aux cabines de bronzage. Les signes possibles de réaction sont un coup de soleil avec démangeaisons, enflure et cloques.

Faites attention à ne pas vous mettre de produit dans les yeux. Si cela se produit, rincez abondamment vos yeux avec de l'eau propre et demandez conseil à un médecin ou à un pharmacien.

Voltaren Emulgel, **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, **Voltaren Emulgel** Extra fort et **Voltaren Emulgel**

Douleur articulaire Extra fort sont destinés UNIQUEMENT À UN USAGE EXTERNE.

Ne pas l'utiliser dans les zones buccale, anale ou vaginale.

Ne jamais l'avaler.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien pour savoir si vous prenez d'autres AINS (p. ex., ibuprofène, acide acétylsalicylique ou naproxène) ou des anticoagulants (diluants du sang), des médicaments contre l'hypertension, des médicaments antidiabétiques oraux, des antibiotiques à base de fluoroquinolone (p. ex. ofloxacine) ou si vous suivez un traitement contre les ulcères gastro-duodénaux, le reflux gastro-œsophagien ou l'excès d'acidité. Si vous soupçonnez une interaction médicamenteuse, avertissez votre médecin ou votre pharmacien.

Dose habituelle :

Voltaren Emulgel et **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire :

Pour les adultes et les adolescents de 16 ans et plus :

- Appliquez le gel 3 ou 4 fois par jour.
- La quantité nécessaire varie en fonction de la taille de la région douloureuse ou enflée : 2 g à 4 g de gel (1 g équivaut à une bande d'environ 2 cm de longueur) suffiront pour couvrir une superficie de 400 à 800 cm².

Voltaren Emulgel Extra fort et **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort :

Pour les adultes de 18 à 65 ans :

- Appliquez 2 g de gel 2 fois par jour (matin et soir) sur la région douloureuse.
- Déterminez la quantité de gel à appliquer (2 g par application) à l'aide de la carte posologique fournie dans l'emballage du produit. Pour chacune des applications, pousser le gel hors du tube, directement sur la carte posologique, jusqu'à la ligne indiquant 2 g. Nettoyer et sécher la carte posologique après chaque utilisation.
- N'appliquez pas plus de 4 g par jour.

Voltaren Emulgel, **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, **Voltaren Emulgel** Extra fort et **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort :

- Tubes : avant la première utilisation, dévissez et retirez le capuchon. Percez la membrane de sécurité du tube avec la partie pointue du capuchon.
- Extrayez doucement une petite quantité de gel du tube et appliquez-le sur la région douloureuse ou enflée, en le faisant lentement pénétrer dans la peau. Vous pourriez remarquer un léger effet rafraîchissant lorsque vous massez le gel dans la peau.
- Lavez-vous les mains après avoir fait pénétrer **Voltaren Emulgel**, **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, **Voltaren Emulgel** Extra fort ou **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort pour

éviter tout contact du produit avec les yeux et la bouche, sauf si la région traitée se trouve sur les mains.

N'utilisez pas le gel pendant plus de 7 jours pour les blessures aux muscles et aux articulations, sauf avis contraire d'un médecin. Consultez votre médecin si votre état ne s'améliore pas dans les 7 jours ou s'il s'aggrave.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Si vous avez utilisé plus de gel que la quantité nécessaire, essayez le surplus avec un mouchoir. Si quelqu'un avale accidentellement le gel, contactez immédiatement un médecin.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer **Voltaren Emulgel**, **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, **Voltaren Emulgel** Extra fort ou **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort à l'heure recommandée, appliquez-le lorsque vous vous en apercevez et ensuite à l'heure habituelle. Ne doublez pas la quantité à appliquer.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les symptômes courants que vous pourriez éprouver après l'utilisation de **Voltaren Emulgel**, **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, **Voltaren Emulgel** Extra fort ou **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort sont : des démangeaisons, une rougeur ou une légère irritation de la peau. Ces symptômes sont généralement légers, passagers et sans danger. Si vous vous inquiétez, demandez conseil à un médecin ou à un pharmacien. Le traitement doit être interrompu si une éruption cutanée se manifeste après l'application du produit.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez un médecin ou un pharmacien	Arrêtez le traitement et avertissez votre médecin ou votre pharmacien
Certains effets secondaires rares et très rares peuvent être graves	Éruption cutanée accompagnée de cloques; urticaire	✓	✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez un médecin ou un pharmacien	Arrêtez le traitement et avertissez votre médecin ou votre pharmacien
	sifflement respiratoire, essoufflement ou sensation de serrement à la poitrine (asthme)	✓	✓
	Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge	✓	✓
Fréquent	Éruption cutanée, picotement, rougeur ou douleur intense de la peau	✓	✓
Effets secondaires très rares	La peau risque d'être plus sensible au soleil. Les signes possibles de réaction sont un coup de soleil avec démangeaisons, enflure et cloques.	✓	✓

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets secondaires. En cas de tout effet inattendu lié à la prise de **Voltaren Emulgel**, **Voltaren Emulgel** Douleur dorsale et musculaire, **Voltaren Emulgel** Extra fort ou **Voltaren Emulgel** Douleur articulaire Extra fort, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ENTREPOSAGE DU PRODUIT

À conserver entre 15 °C et 30 °C. Ne conservez pas le produit au-delà de la date de péremption figurant sur l'emballage et le tube. N'utilisez pas après la date de péremption sur l'étiquette. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR SIGNALER DES EFFETS SECONDAIRES**PRÉSUMÉS :**

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 de 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;
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; ou
Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse 0701E
Ottawa ON
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles au 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 prodigue pas de conseils médicaux.

PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Le présent document ainsi que la monographie complète sont préparés à l'intention des professionnels de la santé. Il est possible de les obtenir en communiquant avec le commanditaire GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs Inc., au 1 888 788-8181. 1-888-788-8181
www.voltaren.ca

GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs Inc.,
Mississauga, Ontario L5N 6L4 ©2017 Le groupe d'entreprises
GSK ou son concédant. Tous droits réservés.

Ce feuillet a été préparé par GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs Inc.

Dernière révision : 2 juin 2017