

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **DICLOFENAC EC**

Comprimés entérosoluble de diclofénac sodique, USP
Comprimés de 50 mg

Dérivés de l'acide acétique et substances apparentées

Sanis Health Inc.
1 President's Choice Circle
Brampton, Ontario
L6Y 5S5
www.sanis.com

Date de révision :
25 janvier 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247252

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	5
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	26
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
CONSERVATION ET STABILITÉ	28
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE	34
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	39

Pr DICLOFENAC EC
Comprimés entérosoluble de diclofénac sodique, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutiques et teneurs	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés entérosolubles, 50 mg	Amidon pré-gélinifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, povidone, silice et stéarate de magnésium. Ingrédients de l'enrobage des comprimés de 50 mg : acide méthacrylique, citrate de triéthyle, dioxyde de titane, hypromellose, maltodextrine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et talc. Ingrédients de l'encre d'impression : lécithine, oxyde de fer noir, siméthicone et vernis à la gomme-laque,

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DICLOFENAC EC (diclofénac sodique) est indiqués pour :

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

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

Le diclofénac, en particulier lorsqu'il est administré à des doses élevées, est associé à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires sérieux, risque comparable à celui observé avec les inhibiteurs de la COX-2. Dans le cas des patients qui ont des facteurs de risque préexistants de maladie cardiovasculaire (comprenant la cardiopathie ischémique, une maladie vasculaire cérébrale et/ou une insuffisance cardiaque de classe II-IV de la NYHA), on recommande de considérer d'abord une stratégie de traitement qui exclut les AINS, en particulier les inhibiteurs de la COX-2 et le diclofénac (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pour les patients présentant un risque accru d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux, d'autres stratégies de traitement qui n'incluent pas d'AINS doivent d'abord

être considérées (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

En tant qu'AINS, DICLOFENAC EC NE TRAITENT PAS la maladie clinique et n'empêchent pas sa progression.

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

Sous-populations

Personnes âgées

Les données d'essais cliniques et provenant de l'expérience acquise après la commercialisation suggèrent que l'utilisation de DICLOFENAC EC chez les personnes âgées est associée à des différences d'innocuité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Enfants (< 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DICLOFENAC EC n'est pas été établies chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

DICLOFENAC EC est contre-indiqués dans les situations suivantes :

- contexte périopératoire du pontage aortocoronarien; bien que les comprimés entérosolubles et les comprimés à libération lente de diclofénac sodique N'AIENT PAS fait l'objet d'études dans cette situation, un AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 étudié dans un tel contexte a causé une fréquence accrue d'événements cardiovasculaires ou thromboemboliques, d'infections chirurgicales profondes et de complications de la plaie sternale;
- troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel, d'insuffisance rénale fœtale entraînant un oligohydramnios et de prolongation de l'accouchement;
- allaitement, en raison du risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson;
- insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- hypersensibilité connue à DICLOFENAC EC, ou à n'importe lequel des composants ou excipients de ces médicaments;
- antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide

acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus s'exposent à des réactions graves, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir de réaction indésirable. Il ne faut pas oublier qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité, Réactions anaphylactoïdes**);

- ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal évolutif, hémorragie gastro-intestinale évolutive ou perforation gastro-intestinale, ulcère localisé, gastrite ou colite ulcéreuse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**);
- hémorragie cérébrale ou autre trouble hémorragique;
- maladie intestinale inflammatoire;
- insuffisance hépatique grave ou maladie évolutive du foie;
- insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou maladie du rein qui s'aggrave (la fonction rénale des personnes atteintes d'insuffisance rénale moins grave à qui on prescrit des AINS risque de se détériorer et doit être surveillée) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale**)
- hyperkaliémie connue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique**);
- enfants et adolescents de moins de 16 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque d'événements cardiovasculaires indésirables : maladie cardiovasculaire (y compris la cardiopathie ischémique, la maladie cérébrovasculaire, l'insuffisance cardiaque congestive [de classe II à IV selon la New York Heart Association (NYHA)] (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire).

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

de risque cardiovasculaire peuvent y être plus exposés.

Dans le cas des patients chez qui le risque de maladie cardiovasculaire est très élevé, on recommande de considérer d'abord une stratégie de traitement qui exclut les AINS, en particulier les inhibiteurs de la COX-2 et le diclofénac. **Pour réduire au minimum le risque d'un tel événement, il faut utiliser la dose efficace la plus faible et l'administrer pendant la plus courte période possible.**

Le traitement par DICLOFENAC EC n'est pas recommandé chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque de classe II–IV de la NYHA, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique), de maladie cérébrovasculaire ou d'hypertension non maîtrisée préexistantes, non plus qu'en cas de maladie cardiovasculaire, d'hypertension non maîtrisée, de maladie cérébrovasculaire ou de facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). En pareils cas, ces patients ne seront traités par DICLOFENAC EC qu'après mûre réflexion du pour et du contre.

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

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

L'utilisation d'AINS tels que DICLOFENAC EC est associée à une augmentation de la fréquence d'événements gastro-intestinaux indésirables (comme les ulcères gastroduodénaux ou duodénaux, la perforation, les occlusions et les hémorragies gastro-intestinales).

Généralités

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

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

Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS)
Le diclofénac sodique ne doit pas être administré en concomitance avec le diclofénac potassique (DICLOFENAC-K), car l’anion organique actif qui atteint la circulation sanguine est le même pour ces deux types de produits.

Carcinogénèse et mutagenèse

(Voir TOXICOLOGIE)

Appareil cardiovasculaire

DICLOFENAC EC sont des AINS.

L’utilisation de diclofénac est associée à une augmentation du risque d’événements cardiovasculaires indésirables (tels qu’infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou accidents thrombotiques) potentiellement mortels, risque comparable à celui observé avec les inhibiteurs de la COX-2. Les patients atteints d’une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être davantage exposés.

Comme le risque cardiovasculaire associé au diclofénac peut augmenter avec la dose administrée et la durée d’exposition, il faut utiliser la dose quotidienne efficace la plus faible et l’administrer pendant la plus courte période possible. De plus, il faut réévaluer périodiquement la réponse thérapeutique et les besoins du patient en matière de soulagement des symptômes.

Divers signes et symptômes d’événements athérotrombotiques graves auxquels les patients doivent demeurer alertes peuvent survenir subitement, p. ex. la douleur thoracique, l’essoufflement, la faiblesse et des troubles de l’élocution. Il faut donc leur conseiller de consulter immédiatement un médecin en présence de tels signes ou symptômes.

L’utilisation d’AINS, tels que DICLOFENAC EC, peut entraîner une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, complication qui peut l’une comme l’autre augmenter le risque d’événement cardiovasculaire, tel que décrit ci-dessus. La tension artérielle doit donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d’interrompre le traitement par DICLOFENAC EC si celui-ci provoque l’apparition ou l’aggravation d’une hypertension.

L’utilisation d’AINS, tels que DICLOFENAC EC, peut entraîner une rétention aqueuse et de l’œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque par un mécanisme à médiation rénale (voir **MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique**).

Il faut se montrer prudent lorsqu’on prescrit DICLOFENAC EC à un patient qui présente des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie rénale, comme les maladies suivantes (liste NON exhaustive) :

- Hypertension
- Dyslipidémie ou hyperlipidémie
- Diabète
- Insuffisance cardiaque congestive (de classe II–IV selon la NYHA)
- Cardiopathie ischémique
- Maladie artérielle périphérique
- Tabagisme
- Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s
- Infarctus aigu du myocarde, antécédents d'IM ou d'angine
- AVC, accident ischémique transitoire et/ou amaurose fugace

Ces patients ne doivent être traités, s'il y a lieu, qu'après mûre considération du pour et du contre (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Systeme endocrinien/métabolisme

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

Appareil gastro-intestinal (GI)

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

On recommande d'informer les patients des signes et symptômes d'une réaction toxique gastro-intestinale grave et de leur indiquer de cesser de prendre DICLOFENAC EC et de rechercher des soins médicaux d'urgence s'ils éprouvent de tels symptômes. La pertinence

d'une surveillance périodique par des épreuves de laboratoire N'A PAS été démontrée, pas plus qu'elle n'a fait l'objet d'une évaluation appropriée. La plupart des patients victimes d'une grave manifestation des voies gastro-intestinales supérieures au cours d'un traitement par les AINS sont asymptomatiques. Environ 1 % des patients traités par AINS durant 3 à 6 mois et environ 2 % à 4 % de ceux ayant bénéficié d'un traitement pendant un an sont victimes d'ulcères, d'hémorragies macroscopiques ou de perforations des voies digestives supérieures. Comme cette tendance se maintient au fil du temps, le risque de présenter une manifestation gastro-intestinale grave s'accroît à mesure que se poursuit le traitement. Même le traitement de courte durée comporte des risques.

Le diclofénac peut être associé à un risque accru de fuite anastomotique gastro-intestinale, exposant le patient à de graves conséquences, comme de multiples chirurgies et le décès. On recommande d'exercer une surveillance médicale étroite et de faire preuve de prudence lors de l'emploi de DICLOFENAC EC après une chirurgie des voies digestives.

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

- Anticoagulants (p. ex. la warfarine);
- Antiplaquettaires (p. ex. l'AAS, le clopidogrel);
- Corticostéroïdes oraux (p. ex. la prednisone);
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline).

Il n'existe pas de preuves concluantes que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides empêche l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux liés à l'emploi de ou de DICLOFENAC EC en présentation entérosoluble, ou encore qu'elle atténue ces effets. L'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides peut nuire à l'absorption de DICLOFENAC EC sous forme de comprimés entérosolubles.

Appareil génito-urinaire

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

Hématologie

Comme ils inhibent la biosynthèse des prostaglandines, les AINS entravent la fonction plaquettaire à divers degrés. Par conséquent, les patients susceptibles d'être affectés par cet effet indésirable (p. ex. les patients qui prennent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie ou de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par DICLOFENAC EC.

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

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

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

L'efficacité de DICLOFENAC EC et d'autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'a pas été démontrée, c'est pourquoi ils NE DOIVENT PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies cardiovasculaires thrombo-emboliques. Les traitements antiplaquettaires (p. ex. AAS) NE DOIVENT PAS être interrompus. Certaines données suggèrent que l'utilisation des AINS avec l'AAS peut significativement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS. (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS**).

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

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

Une anémie peut parfois être observée chez des patients recevant des AINS, notamment du diclofénac sodique sous forme de comprimés entérosolubles ou de comprimés à libération lente. Cette manifestation peut être attribuable à une rétention liquidienne, à une hémorragie GI ou encore à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. En cas de signes ou symptômes d'anémie ou d'hémorragie, on recommande de vérifier l'hémoglobémie et l'hématocrite des patients qui reçoivent un traitement au long cours par les AINS, y compris par DICLOFENAC EC.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Comme dans le cas des autres AINS, y compris DICLOFENAC EC, jusqu'à 15 % des patients peuvent présenter une élévation mineure des enzymes hépatiques (AST, ALT, phosphatase alcaline). Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires durant le cours du traitement.

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse survenus au cours du premier mois et, parfois, au cours des 2 premiers mois de traitement ont été signalés dans des comptes rendus de pharmacovigilance, mais cet effet peut survenir à n'importe quel moment durant le traitement par le diclofénac. Des cas de réactions hépatiques graves incluant la nécrose hépatique, l'ictère, l'hépatite fulminante accompagnée ou non d'ictère et l'insuffisance hépatique ont été signalés durant la période de pharmacovigilance. Certains de ces cas se sont soldés par le décès ou par une greffe de foie.

Le médecin doit surveiller périodiquement la fonction hépatique des patients traités par DICLOFENAC EC. Le traitement doit être interrompu si les anomalies de l'exploration fonctionnelle hépatique persistent ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une affection hépatique surviennent (p. ex. nausées, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, ictère, sensibilité dans le quadrant supérieur droit et symptômes pseudogrippaux) ou si d'autres manifestations apparaissent (p. ex. éosinophilie, associée à une éruption cutanée, etc.). Des effets hépatotoxiques peuvent survenir durant l'emploi du diclofénac sans qu'il y ait de symptômes prodromaux.

Afin de réduire au minimum le risque qu'une lésion hépatique s'aggrave entre les dosages des transaminases, le médecin doit informer les patients des signes et symptômes avant-coureurs d'hépatotoxicité ainsi que des mesures à prendre en cas de survenue de ces signes et symptômes.

DICLOFENAC EC est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie évolutive. Une surveillance rigoureuse s'impose si ce médicament doit être prescrit à des patients qui présentent une insuffisance hépatique.

L'emploi de DICLOFENAC EC chez les patients atteints de porphyrie hépatique commande la prudence, car le diclofénac sodique peut déclencher une crise de porphyrie.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes : Comme dans le cas de tous les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez certains patients n'ayant jamais été exposés au diclofénac sodique. Au cours de l'expérience de post-commercialisation, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients recevant le diclofénac sodique. DICLOFENAC EC NE DEVRAIENT PAS être administrés à des patients atteints de la triade de l'AAS. Ce syndrome s'observe typiquement chez des patients asthmatiques qui souffrent de rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou qui manifestent un bronchospasme grave et potentiellement mortel après avoir pris de l'AAS ou un

autre AINS (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

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

Réactions cutanées graves

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau**)

Système immunitaire

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Infection, Méningite aseptique**)

Infection

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

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

Système nerveux

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

Ophtalmologie

Certains patients ont signalé une vision floue ou réduite après avoir utilisé des AINS; cet effet peut être réversible à l'arrêt du traitement. Si de tels symptômes se produisent, l'utilisation de

DICLOFENAC EC doit être interrompue et un examen ophtalmologique doit être réalisé. Les patients qui reçoivent DICLOFENAC EC pendant une période prolongée doivent subir des examens ophtalmologiques réguliers.

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

Considérations périopératoires

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

Facultés mentales

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – **Système nerveux**)

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a causé une nécrose des papilles rénales ainsi que d'autres anomalies du rein. Chez les humains, on a signalé l'apparition de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, d'une protéinurie légère ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

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

L'insuffisance rénale due aux AINS se rencontre chez des patients atteints d'une affection prérénale menant à une réduction du débit sanguin ou du volume sanguin rénal. En effet, dans ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation rénale et du taux de filtration glomérulaire (TFG). Or chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse des prostaglandines, provoquant ainsi une altération de la fonction rénale. Les patients les plus exposés à ce genre de réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale préexistante (TFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, ceux qui suivent un régime hyposodé, les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, de cirrhose ou de dysfonctionnement hépatique, les personnes qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bloqueurs du récepteur de l'angiotensine II, de la cyclosporine, des diurétiques ou encore les personnes âgées. Une insuffisance rénale, grave ou menaçant le pronostic vital, consécutive à l'administration d'AINS pendant une courte période a été signalée chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ainsi que chez d'autres, dont cette fonction était altérée. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex. déshydratation causée par une gastro-entérite). En règle générale, l'interruption du traitement par AINS est suivie du retour à l'état précédant le traitement.

On doit user de prudence lorsque l'on amorce un traitement par un AINS, comme DICLOFENAC EC, chez des patients très déshydratés. Il est conseillé de réhydrater d'abord le patient avant de commencer le traitement. La prudence est également de mise chez les patients qui présentent une néphropathie préexistante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et épreuves de laboratoire, Fonction rénale**).

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

Équilibre hydro-électrolytique : DICLOFENAC EC, comme d'autres AINS, peuvent favoriser une rétention sodée dose-dépendante susceptible d'entraîner une rétention liquidienne et de l'œdème, et par conséquent une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque. La prudence est donc de mise lorsque l'on prescrit DICLOFENAC EC à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque, qui présentent une fonction cardiaque déficiente, qui font de l'hypertension, sont âgés ou présentent toute autre affection qui les prédispose à une rétention liquidienne (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Appareil cardiovasculaire**).

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

Fonction respiratoire

Peu courant mais plus fréquent chez les asthmatiques qui ont des polypes nasaux, l'asthme induit par l'AAS est un signe très important de sensibilité à l'AAS ou aux autres AINS.

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

Fonction sexuelle et reproductive

L'utilisation de DICLOFENAC EC, comme de tout autre médicament qui inhibe la synthèse de la cyclooxygénase et des prostaglandines, peut entraver la fécondité et n'est pas recommandée chez les femmes tentant de concevoir. Par conséquent, il est recommandé d'envisager l'interruption du traitement par DICLOFENAC EC chez les femmes qui ont des difficultés à

tomber enceintes ou chez qui l'on tente de déterminer la raison de l'infertilité.

Peau

De graves réactions cutanées (telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la dermatite exfoliative et l'érythème polymorphe) ont parfois, c.-à-d. dans de rares cas, été associées à l'utilisation de certains AINS. La fréquence de ces réactions est cependant faible et, comme la plupart des cas ont été signalés pendant la période de pharmacovigilance chez des patients qui prenaient d'autres médicaments associés eux aussi à l'apparition potentielle de ces réactions cutanées graves, le lien de cause à effet N'A PAS été établi avec certitude. Bien que ces réactions puissent être mortelles, elles peuvent rétrocéder si on interrompt l'administration de l'agent en cause et qu'on amorce un traitement approprié. On doit donc informer les patients d'interrompre leur traitement en cas d'éruption cutanée, puis de communiquer avec leur médecin, afin de subir des examens et de recevoir des instructions appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

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

Populations particulières

***Grossesse* : L'administration de DICLOFENAC EC est CONTRE-INDIQUÉE durant le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel, d'insuffisance rénale fœtale entraînant un oligohydramnios et du potentiel d'entraîner une parturition prolongée (voir TOXICOLOGIE).**

DICLOFENAC EC ne doivent pas être utilisés pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, à moins que les bienfaits attendus pour la mère ne l'emportent sur les risques pour le fœtus

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse ou le développement embryofœtal. En effet, d'après les études épidémiologiques, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse entraînerait une augmentation du risque de fausse-couche et de malformations cardiaques.

Chez les animaux, on a montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes avant et après implantation, de même qu'une létalité embryofœtale. De plus, on a signalé une augmentation de la fréquence de diverses malformations chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse, malformations qui touchaient entre autres l'appareil cardiovasculaire. Le diclofénac sodique traverse d'emblée la barrière placentaire.

***Allaitement* : (Voir CONTRE-INDICATIONS)**

***Enfants* : (Voir CONTRE-INDICATIONS)**

Personnes âgées : Les patients de plus de 65 ans (désignés sous les appellations de personnes âgées ou de patients âgés dans le présent document) et les patients vulnérables ou affaiblis risquent davantage de présenter certains des divers effets indésirables provoqués par les AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. D'ailleurs, la plupart des complications fatales liées à l'appareil digestif touchent cette population, qui du reste présente également un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de la portion inférieure de l'œsophage. On conseille donc d'envisager de réduire la dose de départ chez ces patients, d'ajuster la posologie selon les besoins de chacun et de surveiller de près l'état du malade, en particulier chez les patients âgés affaiblis ou de faible poids.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Appareil cardiovasculaire (hypertension) : Durant l'emploi de DICLOFENAC EC, il faut mesurer la tension artérielle régulièrement.

Hématologie : Hémoglobine, hématocrite et numérations globulaire, leucocytaire et plaquettaire doivent être surveillés chez les patients qui suivent un traitement au long cours par DICLOFENAC EC et qui présentent des signes et des symptômes d'anémie, de perte sanguine ou de dyscrasie sanguine.

L'administration concomitante de DICLOFENAC EC et de warfarine commande une surveillance étroite du rapport normalisé international (RNI).

Fonction hépatique : Les transaminases et la bilirubine sériques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par DICLOFENAC EC.

Fonction visuelle : Les patients qui suivent un traitement au long cours par DICLOFENAC EC doivent passer un examen ophtalmologique à intervalles périodiques, ainsi qu'en présence de vue brouillée ou de baisse de la vue.

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Bien que l'emploi de diclofénac sodique n'ait pas entraîné tous les effets indésirables mentionnés plus loin, on s'attend à ce que ces effets soient du même type que ceux qui sont survenus durant l'emploi de diclofénac potassique, car l'anion organique actif qui atteint la circulation est le même pour ces deux types de produits.

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

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

Catégories de fréquence :

Très fréquents : $\geq 10\%$;

Fréquents : $\geq 1\%$ mais $< 10\%$;

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

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

Tableau 1. Effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$).

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

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

<i>Appareil gastro-intestinal</i>	Peu fréquents	gastrite, saignements digestifs, diarrhée sanglante, méléna, hématurie, ulcérations gastrique et intestinale (compliquées ou non de saignements ou de perforation)
	Très rares	troubles intestinaux bas (incluant rectocolite hémorragique et exacerbation de la maladie de Crohn), trouble intestinal de type diaphragmatique, hyperacidité, stomatite, glossite, langue saburrale, lésions œsophagiennes, constipation, pancréatite
<i>Système nerveux</i>	Peu fréquents	somnolence, malaises, manque de concentration, fatigue
	Très rares	troubles sensoriels, dont paresthésie, troubles de la mémoire, convulsions, anxiété, tremblements, méningite aseptique, accident vasculaire cérébral (y compris l'AIT et l'hémorragie cérébrale), dysgueusie
<i>Yeux</i>	Très rares	troubles de la vue (vue brouillée, diplopie)
<i>Oreille et labyrinthe</i>	Très rares	troubles de l'ouïe, acouphène
<i>Cœur</i>	Peu fréquents	infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, angine, arythmies, douleur thoracique
<i>Troubles vasculaires</i>	Très rares	hypertension, angéite
<i>Peau et annexes cutanées</i>	Peu fréquent	urticaire
	Très rares	dermatite bulleuse, éruptions bulleuses, érythème, eczéma, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), érythrodermie (dermatite exfoliative), alopecie, photosensibilité, purpura, purpura allergique, purpura rhumatoïde
<i>Reins et voies urinaires</i>	Peu fréquent	œdème (facial, généralisé ou périphérique)
	Très rares	atteinte rénale aiguë (insuffisance rénale aiguë), syndrome néphrotique, anomalies urinaires (p. ex. hématurie et protéinurie), néphrite tubulo-interstitielle,

		nécrose médullaire rénale
Systeme hématologique	Très rares	thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, anémie aplasique, anémie secondaire aux saignements digestifs
Foie	Peu fréquents	troubles de la fonction hépatique, dont hépatite, nécrose hépatique, insuffisance hépatique, ictère
	Très rare	hépatite fulminante
Systeme immunitaire	Peu fréquents	réactions d'hypersensibilité anaphylactiques / réactions anaphylactoïdes généralisées (incluant hypotension et choc)
	Très rares	œdème de Quincke (incluant œdème facial)
Troubles psychiatriques	Très rares	désorientation, dépression, insomnie, cauchemars, irritabilité, trouble psychotique
Appareil respiratoire	Peu fréquent	asthme (incluant la dyspnée)
	Très rare	pneumopathie inflammatoire

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Foie : Réactions hépatiques graves comprenant la nécrose hépatique, l'hépatite fulminante, avec ou sans ictère, et l'insuffisance hépatique, dont certaines se sont soldées par le décès ou une greffe de foie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).

Appareil cardiovasculaire : Réactions graves comprenant l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, les palpitations, l'angine, les arythmies et la douleur thoracique.

Des méta-analyses et des données pharmaco-épidémiologiques indiquent que le diclofénac est associé à une augmentation du risque d'événements athérotrombotiques, en particulier lorsqu'il est administré à fortes doses (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

Troubles immunitaires et hypersensibilité : syndrome de Kounis (réaction allergique grave qui peut causer un infarctus du myocarde).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aperçu

Effet d'autres médicaments sur le métabolisme du diclofénac : L'administration concomitante de cet agent avec des inhibiteurs du CYP 2C9 pourrait entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales et de l'ASC du diclofénac. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée portant sur les interactions médicamenteuses entre le diclofénac sodique et les inducteurs du CYP 2C9, on ne peut exclure la possibilité d'une diminution de l'efficacité du diclofénac par suite de l'administration concomitante d'un inducteur du CYP 2C9. Un réglage de la dose peut se révéler nécessaire.

Médicaments connus pour causer une hyperkaliémie : L'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de cyclosporine, de tacrolimus, de triméthoprime, d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'adréno-lytiques peut être associée à une hausse des taux sériques de potassium, lesquels doivent donc faire l'objet d'une surveillance fréquente (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique**).

Tableau 3. Interactions médicamenteuses possibles établies

Diclofénac sodique sous forme de comprimés entérosolubles ou de comprimés à libération lente	Commentaire clinique
Acétaminophène	L'administration concomitante d'acétaminophène et d'AINS peut accroître le risque d'effets indésirables rénaux.
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS	<p>L'utilisation concomitante de DICLOFENAC EC et de tout autre AINS, y compris ceux qui sont offerts sans ordonnance (p. ex. AAS et ibuprofène) dans un but analgésique ou anti-inflammatoire, N'EST PAS conseillée en raison de l'absence de données étayant les avantages synergiques et du risque additionnel d'effets indésirables.</p> <p>L'emploi d'AAS à faible dose dans un but cardioprotecteur fait exception, quand un autre AINS est utilisé à des fins analgésiques ou anti-inflammatoires, mais il ne faut pas oublier que ce type d'association d'AINS entraîne des effets indésirables additionnels.</p>

Diclofénac sodique sous forme de comprimés entérosolubles ou de comprimés à libération lente	Commentaire clinique
	<p>Certains AINS (p. ex. ibuprofène) peuvent nuire aux effets antiplaquettaires de l'AAS à faible dose, parce qu'ils font concurrence à l'AAS pour ce qui est de l'accès au site actif de la cyclooxygénase de type 1.</p> <p>Le diclofénac sodique ne doit pas être administré avec le diclofénac potassique, car l'anion organique actif qui atteint la circulation sanguine est le même pour ces deux types de produits.</p> <p>L'administration concomitante de diclofénac et d'autres AINS ou de corticostéroïdes par voie générale peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables d'ordre digestif.</p>
Alcool	La prise concomitante d'alcool et d'AINS peut accroître le risque d'effets indésirables d'ordre digestif, notamment l'ulcération et l'hémorragie.
Antiacides	L'administration concomitante d'antiacides et d'AINS peut modifier la vitesse d'absorption des AINS, mais est généralement sans effet sur le degré d'absorption de ces agents.
Anticoagulants	(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – <u>Hématologie, Anticoagulants</u>)
Antihypertenseurs	<p>Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Les combinaisons d'IECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être étroitement surveillées dans ces cas, car il peut arriver que la tension artérielle augmente de façon marquée. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – <u>Fonction rénale</u>)</p> <p>Il faut donc administrer ces associations de médicaments avec prudence, surtout aux personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – <u>Surveillance et épreuves de laboratoire</u>).</p>
Antiplaquettaires (y compris l'AAS)	Le risque d'hémorragie est accru en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire, lorsque des antiplaquettaires sont associés à des AINS tels que DICLOFENAC EC (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – <u>Hématologie, Effets antiplaquettaires</u>).

Diclofénac sodique sous forme de comprimés entérosolubles ou de comprimés à libération lente	Commentaire clinique
Cyclosporine	La néphrotoxicité de la cyclosporine peut augmenter en raison des effets des AINS sur les prostaglandines rénales. Le patient qui prend de la cyclosporine doit donc recevoir le diclofénac en doses plus faibles que les doses habituellement prescrites.
Inducteurs de la CYP 2C9	La prudence s'impose lorsque l'on prescrit du diclofénac en concomitance avec des inducteurs de la CYP 2C9 (comme la rifampine), car cela peut se traduire par une baisse significative des concentrations plasmatiques du diclofénac et de l'exposition à cet agent. Un réglage de la dose peut s'imposer.
Inhibiteurs de la CYP 2C9	La prudence s'impose lorsque l'on prescrit du diclofénac en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP 2C9 (comme le voriconazole ou la sulfapyrazone), car cela peut se traduire par une augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales de diclofénac et de l'exposition à cet agent. Un réglage de la dose peut se révéler nécessaire.
Digoxine	Le diclofénac peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine, aussi un ajustement de la dose peut se révéler nécessaire. Le dosage sérique de la digoxine est recommandé.
Diurétiques	Les résultats d'études cliniques et de la pharmacovigilance ont indiqué que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – <u>Fonction rénale</u>). <i>Énoncé sur la classe thérapeutique</i> L'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique peut entraîner une augmentation de la kaliémie, qu'il faut donc surveiller (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – <u>Surveillance et épreuves de laboratoire, Fonction rénale</u>).
Glucocorticoïdes	Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables au niveau de l'appareil digestif, tels que des ulcères et des hémorragies, plus particulièrement chez les personnes de 65 ans ou plus.
Lithium	La surveillance des concentrations plasmatiques de lithium est conseillée au début et à la fin d'un traitement par les AINS, car les concentrations de cet ion peuvent augmenter. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie du lithium.
Méthotrexate	L'administration d'AINS (DICLOFENAC EC compris) moins de 24 heures avant ou après l'emploi du méthotrexate commande la prudence, parce que la concentration sanguine de méthotrexate peut augmenter et entraîner des manifestations toxiques.

Diclofénac sodique sous forme de comprimés entérosolubles ou de comprimés à libération lente	Commentaire clinique
Contraceptifs oraux	Il n'existe pas de données concernant les interactions potentielles entre le diclofénac sodique et les contraceptifs oraux.
Hypoglycémiant oraux	<p>Aucune potentialisation des effets des hypoglycémiant n'a été mise en évidence durant les études pharmacodynamiques lorsque ces agents ont été administrés avec du diclofénac; toutefois, des cas isolés d'hypoglycémie et d'hyperglycémie exigeant un ajustement de la dose d'hypoglycémiant ont été rapportés durant l'emploi du diclofénac. La surveillance de la glycémie est donc recommandée par mesure de précaution durant l'emploi simultané d'hypoglycémiant et de diclofénac.</p> <p>Des cas d'acidose métabolique ont également été signalés lors de l'administration concomitante de diclofénac et de metformine, particulièrement en présence d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lors de l'administration simultanée de diclofénac et de metformine.</p>
Phénytoïne	Compte tenu de l'augmentation probable de l'exposition à la phénytoïne lors d'un traitement concomitant, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques de cet agent chez les patients sous diclofénac.
Probénécide	Le probénécide peut causer une diminution de l'excrétion des AINS, donc une hausse de leur concentration sérique pouvant entraîner une augmentation de l'efficacité et/ou du risque de manifestations toxiques des AINS. On doit surveiller étroitement le patient qui reçoit un AINS et du probénécide, afin de s'assurer qu'il n'y a pas lieu de modifier les doses.
Antibiotiques de la classe des quinolones	On a signalé des cas isolés de convulsions qui ont peut-être été dus à l'administration concomitante de quinolones et d'AINS.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	L'administration concomitante d'AINS (DICLOFENAC EC compris) et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil gastro-intestinal (GI)).
Sulfinpyrazone	La prudence s'impose lorsqu'on prescrit en concomitance du diclofénac avec des inhibiteurs de la CYP 2C9 (tels que la sulfinpyrazone), car cela peut se traduire par une augmentation significative des concentrations plasmatiques de pointe du diclofénac et de l'exposition à cet agent. Un réglage posologique pourrait être nécessaire.
Tacrolimus	En raison de l'effet des AINS sur les prostaglandines rénales, la toxicité du tacrolimus pourrait être plus importante, d'où la nécessité de réduire la dose de diclofénac.

Diclofénac sodique sous forme de comprimés entérosolubles ou de comprimés à libération lente	Commentaire clinique
Voriconazole	La prudence s'impose lorsqu'on prescrit en concomitance du diclofénac avec des inhibiteurs de la CYP 2C9 (tels que le voriconazole), car cela peut se traduire par une augmentation significative des concentrations plasmatiques de pointe du diclofénac et de l'exposition à cet agent. Un réglage posologique pourrait être nécessaire.

Interactions médicament–aliments

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

Interactions médicament–herbes médicinales

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

Interactions médicament–épreuves de laboratoire

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

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

Effets du médicament sur le mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Personnes âgées : Il faut envisager d'administrer aux patients âgés une dose de départ plus faible que la dose habituellement recommandée, puis ajuster la dose au besoin, en assurant une

surveillance étroite. La prudence est de mise, en particulier chez les patients âgés affaiblis ou de faible poids (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Personnes âgées**).

Maladie cardiovasculaire ou facteurs de risque cardiovasculaire : Le traitement par DICLOFENAC EC n'est pas recommandé chez les patients qui souffrent de maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque de classe II–IV de la NYHA, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique), de maladie cérébrovasculaire ou d'hypertension non maîtrisée préexistantes, non plus qu'en cas de maladie cardiovasculaire, d'hypertension non maîtrisée, de maladie cérébrovasculaire ou de facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). En pareils cas, on n'optera pour un traitement par DICLOFENAC EC qu'après avoir soigneusement pesé le pour et le contre (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale : L'emploi de DICLOFENAC EC est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale grave ou d'aggravation d'une néphropathie. En présence d'insuffisance rénale, il faut envisager d'administrer DICLOFENAC EC à une dose plus faible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale**).

Insuffisance hépatique : L'emploi de DICLOFENAC EC est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie évolutive (voir **CONTRE-INDICATIONS**). En présence d'insuffisance hépatique, il faut envisager d'administrer DICLOFENAC EC à une dose plus faible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

De façon générale, on recommande que la dose soit ajustée en fonction des besoins particuliers du patient. Les effets indésirables peuvent être réduits au minimum en administrant la plus petite quantité faisant preuve d'efficacité, pendant la plus courte période possible.

Comprimés DICLOFENAC EC à 50 mg (entérosolubles)

Le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose peut recevoir DICLOFENAC sous forme de comprimés entérosolubles à 50 mg dans les cas suivants :

- Il a déjà commencé à prendre des comprimés entérosolubles à la plus faible dose (75 mg) quotidienne fractionnée en trois prises, mais n'ayant pas répondu à cette dose, il a besoin d'une dose plus élevée;
- La dose quotidienne maximale recommandée est de 100 mg.

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

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région immédiatement.

Symptômes

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

Mesures thérapeutiques

Le traitement de l'intoxication aiguë par les AINS, y compris DICLOFENAC EC, repose essentiellement sur l'administration de soins de soutien et la suppression des symptômes. On recommande un traitement de soutien symptomatique en présence des complications suivantes : hypotension, insuffisance rénale, convulsions, troubles gastro-intestinaux ou dépression respiratoire. Les mesures particulières comme la diurèse forcée, la dialyse ou l'hémo perfusion ont peu de chance d'éliminer les AINS (DICLOFENAC EC compris) en raison de la forte affinité de ces agents pour les protéines et de leur importante biotransformation. On peut envisager d'administrer du charbon activé après l'ingestion d'une surdose potentiellement toxique et de décontaminer l'estomac (p. ex. vomissements provoqués ou lavage gastrique) après l'ingestion d'une surdose menaçant le pronostic vital.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

Les effets de DICLOFENAC EC reposent en grande partie sur l'inhibition des cyclooxygénases de types 1 et 2 (COX-1 et COX-2). Ces enzymes présentes partout dans l'organisme participent à la production des prostaglandines, qui sont d'importants médiateurs

de la douleur, de la fièvre et des réactions d'adaptation et de protection de nombreux organes et tissus (enflammés).

Pharmacocinétique

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

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

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

Distribution : Le diclofénac sodique se lie dans une forte proportion (99 %) à l'albumine sérique. Le volume apparent de distribution est de $0,12$ à $0,17 \text{ L/kg}$. D'après les résultats d'études menées chez des patients arthritiques atteints d'épanchements articulaires, le diclofénac administré en dose unique (par voie orale ou intramusculaire) se distribue dans le liquide synovial, où le t_{max} se produit de 2 à 4 heures après le t_{max} plasmatique. Dans les 4 à 6 heures qui suivent l'administration, la concentration du médicament dans le liquide synovial dépasse la concentration plasmatique, et elle peut demeurer plus élevée que celle-ci pendant une période allant jusqu'à 12 heures. La demi-vie d'élimination est au moins trois fois plus longue dans le liquide synovial que dans le plasma.

On a décelé de faibles quantités (100 ng/mL) de diclofénac dans le lait maternel d'une mère qui allaitait. La quantité de médicament qu'un enfant nourri au sein risque d'ingérer est estimée être équivalente à l'administration d'une dose de $0,03 \text{ mg/kg/jour}$ (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

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

Populations et états pathologiques particuliers

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

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

Enfants : DICLOFENAC EC est contre-indiqués chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Personnes âgées : L'absorption, la biotransformation et l'excrétion de DICLOFENAC EC ne semblent pas différer significativement chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

DICLOFENAC EC (diclofénac sodique) à 50 mg : Comprimés entérosolubles ronds, biconvexes, de couleur brun pâle, unis d'un côté et portant l'inscription **N** modifié/**50** imprimée à l'encre noire de l'autre. Flacons de 100 comprimés.

Composition

Comprimés entérosolubles DICLOFENAC EC (diclofénac sodique) à 50 mg :

Chaque comprimé contient du diclofénac sodique comme ingrédient médicinal et les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, amidon pré-gélatinisé, silice colloïdale, laurylsulfate de sodium et glycolate d'amidon sodique.

L'enrobage entérosoluble des comprimés à 50 mg contient : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, maltodextrine, acide méthacrylique, polyéthylène glycol, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle.

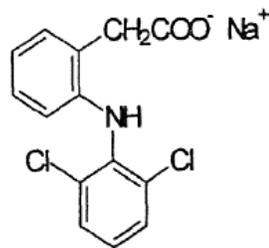
L'encre d'impression contient les ingrédients suivants : oxyde de fer noir, lécithine, siméthicone et vernis à la gomme-laque.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune :	Diclofénac sodique
Dénomination systématique :	Sel sodique de l'acide [<i>o</i> -(2,6-dichlorophényl)amino]-benzèneacétique
Formule moléculaire :	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NNaO ₂
Masse moléculaire :	318,13 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Le diclofénac sodique est une poudre blanche à blanchâtre ayant un goût amer et salé. Sa solubilité aqueuse est de 2 % à 25 °C et à pH = 7,7. Cette substance est pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses acides.

ESSAIS CLINIQUES

COMPRIMÉS ENTÉROSOLUBLES

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm ÉT) de trois présentations entérosolubles de diclofénac sodique — comprimés DICLOFENAC EC à 25 mg, DICLOFENAC EC à 50 mg et Voltaren[®] à 50 mg — mesurés dans une étude de biodisponibilité comparative croisée trilatérale au cours de laquelle, après répartition aléatoire, 18 volontaires à jeun ont reçu une dose unique (soit 2 comprimés DICLOFENAC EC à 25 mg, 1 comprimé DICLOFENAC EC à 50 mg ou 1 comprimé Voltaren[®] à 50 mg) du composé.

Diclofénac sodique (comprimés entérosolubles) (2 × 25 mg) et (1 × 50 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (\pm ÉT)

Paramètre	DICLOFENAC EC* 25 mg (A) : 2 × 25 mg	DICLOFENAC EC** 50 mg (B) : 1 × 50 mg	VOLTAREN [®] † 50 mg (C) : 1 × 50 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC ₍₀₋₂₄₎ (ng•h/mL)	1 277,45 \pm 316,70	1 251,16 \pm 287,46	1 348,41 \pm 327,13	96,02 \pm 18,44 (A) 94,68 \pm 18,32 (B)
C _{max} (ng/mL)	1 151,88 \pm 362,55	1 185,77 \pm 328,32	1 308,69 \pm 394,63	91,48 \pm 28,54 (A) 101,14 \pm 57,98 (B)
t _{max} (h)	2,03 \pm 0,83	1,78 \pm 0,75	2,64 \pm 1,29	
t _½ (h)	0,70 \pm 0,20	0,66 \pm 0,16	0,69 \pm 0,21	

* Produit évalué : Comprimés DICLOFENAC EC à 25 mg (comprimés entérosolubles)

** Produit évalué : Comprimés DICLOFENAC EC à 50 mg (comprimés entérosolubles)

† Produit de référence : Comprimés VOLTAREN[®] à 50 mg, Ciba Geigy Canada, Streetsville, Ontario

Selon les résultats d'une analyse de variance (ANOVA), il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les trois préparations relativement à l'ASC₀₋₂₄, la C_{max} et la t_½. Le t_{max} des deux formulations DICLOFENAC EC était significativement inférieur à celui des comprimés Voltaren[®]. Par conséquent, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes plus rapidement avec les comprimés DICLOFENAC EC qu'avec les comprimés Voltaren[®].

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

Toutefois, d'après les données d'études d'observation menées auprès de populations de grande taille ainsi que d'analyses méta et d'examen systématiques, l'emploi du diclofénac est associé à une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires thrombotiques, notamment d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique. Les résultats de certaines études donnent à penser que le risque cardiovasculaire est lié à la dose de diclofénac ainsi qu'à la durée de l'exposition au médicament, et qu'il est plus élevé chez les patients qui présentent déjà des facteurs de risque cardiovasculaire.

Des méta-analyses de nombreux essais cliniques à répartition aléatoire montrent que le diclofénac est associé à une augmentation du risque d'AVC, de décès d'origine cardiovasculaire et de décès toutes causes confondues par rapport au placebo. Les données indiquent également que le diclofénac pourrait être associé à un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques plus élevé que celui auquel sont associés les autres AINS, en particulier lorsqu'il est administré à fortes doses (150 mg par jour).

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

Comprimés entérosolubles

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

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

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

Activité anti-inflammatoire chez le rat

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

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

*Dose efficace moyenne (DE₅₀) calculée par interpolation graphique à partir d'au moins trois doses

Inhibition des prostaglandines

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

Adhésivité plaquettaire

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

Tolérabilité digestive

Chez le rat, l'administration de 17 mg/kg de diclofénac sodique par voie orale a entraîné une perte sanguine de 150 µL durant une période de 72 heures, ce dont témoigne l'administration d'érythrocytes marqués au ⁵¹Cr.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)	Limites de l'intervalle de confiance à 95 % (mg/kg)
Souris	Orale	389	197 – 595
	I.V.	133	126 – 140
Rat	Orale	173	133 – 213
	I.V.	z106	80 – 132
Cobaye	Orale	1 110	950 – 1 270
	I.V.	127	123 – 132
Lapin	Orale	194	151 – 259

La bradycardie et les convulsions figuraient parmi les symptômes.

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

Toxicité chronique

Espèce	Période d'administration	Dose quotidienne (mg/kg, voie orale)		
		Aucun signe d'intoxication	Signes réversibles de toxicité, principalement de nature GI	Dose létale minimale
Rat	3 mois	2	–	6
	6 mois	1	2	4
	98 semaines	0,25	–	1
Chien	3 mois	–	0,5	2
Singe rhésus	6 mois	–	5-15	75
Babouin	12 mois	–	5	10

On a administré du diclofénac sodique à des rats mâles et femelles à raison de 0,25, 1,0 et 2,0 mg/kg par jour, par voie orale, pendant 59 semaines (groupe à dose élevée) à 98 semaines (groupes à doses intermédiaire et faible). En raison du taux élevé de mortalité lié à la dose, on a arrêté l'administration de la dose élevée après 59 semaines. Le taux élevé de mortalité était dû à des ulcérations graves du tractus gastro-intestinal (proportionnelles à la dose) accompagnées d'ulcères perforés conduisant à une péritonite et à ses séquelles. L'augmentation du poids et la consommation de nourriture étaient semblables dans les groupes traités et le groupe témoin. Dans les groupes qui recevaient la dose élevée et la dose intermédiaire, les examens hématologiques ont révélé une leucocytose neutrophile et de l'anémie, plus particulièrement chez les femelles à la 52^e et à la 98^e semaine respectivement. Les femelles tendent à développer une hypertrophie des surrénales et finissent par manifester une baisse de glucose et une hausse de la phosphatase alcaline. On a effectué des études histologiques sur le tissu des animaux témoins et

des animaux recevant les doses intermédiaire et faible. On a observé les modifications suivantes liées au médicament : ulcération de la muqueuse de l'intestin grêle, lymphangiectasie, hypoplasie lymphoïde, hypoplasie des cellules plasmatiques des ganglions mésentériques, foyers d'hyperplasie hépatocytaire, atrophie de la corticosurrénale et prostatite. On n'a pas remarqué de fréquence accrue des tumeurs dans les groupes traités, par comparaison au groupe témoin.

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

Études portant sur la reproduction

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

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

Lapin : Une augmentation dose-dépendante du taux de résorption, une diminution du poids fœtal et des anomalies du squelette ont été observées chez la progéniture des femelles gravides ayant reçu des doses orales de 5 ou 10 mg/jour durant toute la période de gestation. On a observé une nette embryotoxicité à la dose la plus élevée, mais aucune donnée ne vient appuyer l'existence d'un effet tératogène.

L'administration d'AINS (y compris le diclofénac) a inhibé l'ovulation chez la lapine ainsi que l'implantation et la placentation chez la rate, et a entraîné la fermeture prématurée du canal artériel chez les petits de la rate gravide. Chez la rate, l'administration de doses de diclofénac

toxiques pour la mère a été associée à la dystocie, à la gestation prolongée, à la diminution de la survie fœtale et au retard de croissance intra-utérine. Les légers effets du diclofénac sur les paramètres de reproduction et sur l'accouchement, de même que le rétrécissement du canal artériel *in utero* sont des conséquences pharmacologiques de cette classe d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**).

Études sur le pouvoir mutagène

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

Études sur le pouvoir carcinogène

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

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

RÉFÉRENCES

1. Bijlsma A. The long-term efficacy and tolerability of VOLTAREN* (diclofenac sodium) and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1978; 22: 74-80
2. Bodem H, Haringer E, Maier-Lenz H. Open multicentre study comparing the efficacy and tolerability of diclofenac sodium and piroxicam in degenerative joint diseases. IN: VOLTAREN* - new findings. Proceedings of an International Symposium on VOLTAREN* held in Paris on 22nd June 1981 during the 15th International Congress of Rheumatology. Hans Huber Publishers, Bern Stuttgart, Vienna 1982, pp 66-67.
3. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Diclofenac sodium: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* 1980; 20: 24-48
4. Ciccolunghi SN, Chaudri HA, Schubiger BI, Reddrop R. Report on a long-term tolerability study of up to two years with diclofenac sodium (VOLTAREN*). *Scand J Rheumatol (Suppl)* 1978; 22: 86-96
5. Dittrich P, Kohler G, Braun H-D. Concentration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflamed tissue and in plasma. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1982; 319
6. Fowler PD. Voltarol: Diclofenac sodium. *Clin Rheum Dis* 1979; 5 (2): 427-464
7. Hartman AP, Astorga G, Badia J, Gentiletti R, Loizzi I, Pucaar I, et al.. Comparison of VOLTAREN* slow release once daily and VOLTAREN* twice daily with placebo in rheumatoid patients. IXth Europ Congr Rheumatol, Wiesbaden, 2nd-8th September, 1979. Abstract
8. Menasse R, Hedwall PR, Krawtz J, Pericin C, Riesterer L, Sallmann A, et al. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. *Scand J Rheumatol (Suppl)* 1978; 22: 5-15
9. Osnes M, Larsen S, Eidsaunet W, Thom E. Effect of diclofenac and naproxen on gastroduodenal mucosa. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26 (3): 399-405
10. Riess W, Stierlin H. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent VOLTAREN*. *Scand J Rheumatol (Suppl)* 1978; 22: 17-29
11. Rossi FA, Baroni L. A double-blind comparison between diclofenac sodium and ibuprofen in osteoarthritis. *J Int Med Res* 1975; 3: 267-274
12. Schubiger BI, Ciccolunghi SN, Tanner K. Once daily dose treatment with a non-

- steroidal anti-rheumatic drug (diclofenac) in osteoarthritis. *J Int Med Res* 1980; 8: 167-174
13. Siraux P. Diclofenac (VOLTAREN[®]) for the treatment of osteo-arthritis: A double-blind comparison with naproxen. *J Int Med Res* 1977; 5: 169-174
 14. Srivastava DN, Bhattacharya SK, Sanyal AK. Effect of some prostaglandin synthesis inhibitors on the antinociceptive action of morphine in albino rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1978; 5: 503-509
 15. Stierlin H, Faigle JW, Colombi A. Pharmacokinetics of diclofenac sodium (VOLTAREN[®]) and metabolites in patients with impaired renal function. *Scand J Rheumatol (Suppl)* 1978; 22: 30-35
 16. Tausch G, Ebner W. Results of a multicentre clinical study of VOLTAREN[®] slow-release in patients with osteoarthritis. *Verh Dtsch Ges Rheumatol* 1980; 6: 350-353 Abstract
 17. Lettre d'information, Direction générale de la protection de la santé. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. DD-33; 21 août 1985.
 18. LIGNE DIRECTRICE de Santé Canada : Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Date d'entrée en vigueur : 23 novembre 2006.
 19. Étude de biodisponibilité comparative trilatérale (n° 159) portant sur l'administration d'une dose unique de diclofénac sodique en comprimés entérosolubles à des volontaires en bonne santé. Étude terminée le 18 mars 1986. Données internes de Teva Canada Limitée.
 20. Étude de biodisponibilité comparative bilatérale (n° 1243) portant sur l'administration d'une dose unique de diclofénac sodique en comprimés à libération lente de 100 mg à des volontaires de sexe masculin à jeun en bonne santé. Étude terminée le 22 janvier 1993. Données internes de Teva Canada Limitée.
 21. Étude de biodisponibilité comparative bilatérale (n° 1189) portant sur l'administration d'une dose unique de diclofénac sodique en comprimés à libération lente de 100 mg à des volontaires de sexe masculin non à jeun en bonne santé. Étude terminée le 10 mars 1992. Données internes de Teva Canada Limitée.
 22. Monographie de Voltaren[®] et Voltaren[®] SR. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Dorval, Québec. 18 octobre 2019. Numéro de contrôle de la présentation : 229809.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr DICLOFENAC EC

Comprimés entérosoluble de diclofénac sodique, USP

Veillez lire ces renseignements maintenant et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, au cas où de nouveaux renseignements y auraient été ajoutés.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de DICLOFENAC EC au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DICLOFENAC EC. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre professionnel de la santé vous a prescrit DICLOFENAC EC pour soulager la douleur et l'enflure associées à la polyarthrite rhumatoïde et à l'arthrose, y compris l'arthropathie dégénérative de la hanche.

Les effets de ce médicament :

DICLOFENAC EC (diclofénac sodique) est des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui peuvent aider à soulager la douleur et l'enflure en diminuant la production de certaines substances chimiques appelées *prostaglandines* dans l'organisme.

Comme c'est le cas avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), DICLOFENAC EC NE PEUVENT PAS guérir votre maladie ni l'empêcher de s'aggraver. Toutefois, aussi longtemps que vous continuez de prendre l'un ou l'autre de ces médicaments, il pourra aider à soulager la douleur et à réduire l'enflure.

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

NE PRENEZ PAS DICLOFENAC EC dans les cas suivants :

- Pontage aortocoronarien (prévu ou récent);
- Insuffisance cardiaque grave, non maîtrisée;
- Hémorragie au cerveau ou autres troubles hémorragiques;
- Grossesse en cours (28 semaines ou plus);
- Allaitement (ou envisage de le faire);
- Allergie (hypersensibilité) au diclofénac sodique, à l'AAS (acide acétylsalicylique) ou à d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), de même qu'à n'importe lequel des ingrédients non médicinaux contenus dans DICLOFENAC EC;
- Ulcère (évolutif);

- Saignement ou perforation de l'estomac ou de l'intestin (évolutif);
- Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique);
- Maladie du foie (active ou grave);
- Maladie de rein (grave ou s'aggravant);
- Taux élevé de potassium dans le sang.

Les patients ayant pris un médicament de la même classe que DICLOFENAC EC après avoir subi un type de chirurgie cardiaque [pontage aortocoronarien (PAC)] étaient plus susceptibles d'avoir une crise cardiaque, un AVC, un caillot sanguin aux jambes ou aux poumons, des infections ou d'autres complications par rapport à ceux n'ayant PAS pris cette classe de médicaments.

Les patients de moins de 16 ans NE DOIVENT PAS utiliser DICLOFENAC EC, car l'innocuité et l'efficacité de ces médicaments n'ont pas été établies chez cette population.

L'ingrédient médicinal est :

Le diclofénac sodique.

Les ingrédients non médicinaux sont :

DICLOFENAC EC (diclofénac sodique) en comprimés entérosolubles de 50 mg

Un comprimé renferme 50 mg de l'ingrédient actif, le diclofénac sodique, et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

La pellicule d'enrobage des comprimés de 50 mg renferme : acide méthacrylique, citrate de triéthyle, dioxyde de titane, hypromellose, maltodextrine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et talc.

L'encre utilisée pour l'impression renferme : lécithine, oxyde de fer noir, siméthicone et vernis à la gomme-laque.

Les formes pharmaceutiques sont :

DICLOFENAC EC (diclofénac sodique) à 50 mg : Comprimés entérosolubles ronds, biconvexes, de couleur brun pâle, unis d'un côté et portant l'inscription N modifié/50 imprimée à l'encre noire de l'autre.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous présentez ou avez déjà présenté l'une des affections suivantes, veuillez consulter votre professionnel de la santé pour discuter d'options thérapeutiques autres que DICLOFENAC EC :

- Crise cardiaque ou angine
- Accident vasculaire cérébral (AVC) ou mini-AVC
- Perte de la vue
- Grossesse en cours (moins de 28 semaines)
- Insuffisance cardiaque congestive
- Haute pression
- Diabète sucré
- Taux élevé de matières grasses dans le sang
- Tabagisme (fumeur)

Afin de réduire au minimum le risque d'effets secondaires touchant le cœur ou les vaisseaux sanguins auquel vous êtes exposé, il est important que la dose de DICLOFENAC EC que vous prenez pour soulager la douleur et/ou réduire l'enflure soit le plus faible possible et que la durée du traitement soit aussi courte que possible.

L'emploi des AINS, tels que DICLOFENAC EC, peut faire augmenter la tension artérielle et/ou aggraver une insuffisance cardiaque.

L'emploi des AINS, tels que DICLOFENAC EC, peut causer des problèmes gastro-intestinaux (tels qu'ulcération gastroduodénale/duodénale, perforation, obstruction ou hémorragie gastro-intestinale).

Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser l'un ou l'autre de ces médicaments si vous présentez l'une des affections suivantes :

- Maladie cardiovasculaire (maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins telle qu'une hypertension non maîtrisée, une insuffisance cardiaque, une ischémie cardiaque établie ou une maladie artérielle périphérique), étant donné que l'administration de DICLOFENAC EC n'est pas recommandée dans ces cas;
- Facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (voir ci-dessus), tels qu'hypertension artérielle, taux de lipides sanguins (cholestérol, triglycérides) anormalement élevés, diabète, tabagisme;
- Diabète sucré ou diète à faible teneur en sucre;
- Athérosclérose;
- Mauvaise circulation aux membres;
- Maladie du rein ou problèmes urinaires;
- Antécédents d'ulcère ou de saignement à l'estomac ou à l'intestin;
- Chirurgie récente dans l'estomac ou le tube digestif (intestins, côlon, rectum, anus);
- Antécédents d'hémorragie au cerveau;
- Problèmes hémorragiques;
- Antécédents familiaux d'allergie aux AINS tels que : acide

acétylsalicylique (AAS), acide méfénamique, acide tiaprofénique, célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, meloxicam, nabumétone, naproxen, oxaprozine, piroxicam, rofécoxib, sulindac, ténoxicam, tolmétine ou valdécoxib (cette liste n'est pas exhaustive);

- Antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'enflure à long terme des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire.

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, informez-en votre professionnel de la santé avant de prendre l'un de ces médicaments.

Pendant la prise de l'un de ces médicaments :

- Avisez votre médecin, votre dentiste, votre pharmacien ou tout autre professionnel de la santé que vous prenez l'un de ces médicaments, en particulier si vous devez subir une chirurgie du cœur, de l'estomac ou du tube digestif;
- Ne prenez pas de boissons alcoolisées pendant la prise de l'un de ces médicaments, car cela pourrait causer des problèmes d'estomac.
- La fertilité peut diminuer pendant un traitement par DICLOFENAC EC. Leur emploi n'est donc pas recommandé chez les femmes qui veulent devenir enceintes. La femme qui a de la difficulté à concevoir devrait envisager de cesser la prise de ces médicaments.
- Si vous souffrez d'une maladie cardiovasculaire ou avez des facteurs de risque, votre médecin réévaluera périodiquement si vous devez poursuivre votre traitement par DICLOFENAC EC.
- Votre médecin surveillera vos fonctions rénale et hépatique ainsi que la quantité de cellules de votre sang, afin de déterminer s'il faut modifier la dose ou mettre fin au traitement par DICLOFENAC EC.

Si vous constatez de signes ou éprouvez des symptômes de maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins à un moment ou un autre du traitement par DICLOFENAC EC (douleur à la poitrine, essoufflement, faiblesse, difficulté à parler), communiquez avec votre médecin sur-le-champ.

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

DICLOFENAC EC n'est pas recommandés chez les enfants de moins de 16 ans, car leur innocuité et leur efficacité N'ONT PAS été établies dans ce groupe d'âge.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Puis-je prendre d'autres médicaments pendant le traitement par DICLOFENAC EC?

Informez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) comme ceux indiqués ci-dessous (cette liste N'EST PAS exhaustive) :

- Acétaminophène;

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou un autre AINS comme : AAS, célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométhacine, kétorolac, meloxicam, naproxen;
- Alcool;
- Antiacides;
- Antidépresseurs
 - Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline;
- Antihypertenseurs
 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)
p. ex. énalapril, lisinopril, périmopril, ramipril
 - Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)
p. ex. candésartan, irbesartan, losartan, valsartan
 - Bêtabloquants
p. ex. métoprolol;
- Anticoagulants (médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins)
p. ex. warfarine, AAS, clopidogrel;
- Corticostéroïdes (y compris glucocorticoïdes) (médicaments utilisés pour soulager l'inflammation)
p. ex. prednisone;
- Cyclosporine (médicament employé principalement chez les patients qui ont reçu une transplantation d'organe);
- Digoxine (médicament utilisé pour le traitement des problèmes cardiaques);
- Diurétiques (médicaments utilisés pour augmenter la production d'urine)
p. ex. furosémide, hydrochlorothiazide;
- Lithium;
- Méthotrexate (médicament utilisé pour traiter certaines formes de cancer ou l'arthrite);
- Hypoglycémiant oraux (médicaments contre le diabète, comme la metformine);
- Phénytoïne (médicament utilisé pour traiter l'épilepsie);
- Probénécide;
- Antibactériens de la classe des quinolones (médicaments utilisés pour lutter contre les infections);
- Rifampine (antibiotique employé pour traiter les infections bactériennes);
- Sulfinpyrazole (médicament employé dans le traitement de la goutte);
- Tacrolimus (médicament utilisé principalement chez les patients qui ont reçu une greffe d'organe);
- Triméthoprime (médicament utilisé principalement pour prévenir ou traiter les infections des voies urinaires);
- Voriconazole (médicament servant à traiter les infections fongiques).

Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une faible dose d'AAS (acide acétylsalicylique) comme traitement coagulant pour diminuer votre risque d'avoir une crise cardiaque ou un AVC pendant votre traitement par DICLOFENAC EC. Ne prenez que la quantité d'AAS qui vous a été prescrite. Vous êtes plus

susceptible de présenter des problèmes ou des lésions à l'estomac si vous prenez DICLOFENAC EC avec de l'AAS que si vous preniez seulement l'un de ces deux médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

DICLOFENAC EC ne s'emploie que pour le traitement d'entretien.

Dose habituelle chez les patients de 16 ans ou plus :

Type d'affection	Dose d'entretien	Dose maximale (par jour)*
Comprimés entérosolubles DICLOFENAC EC de 50 mg		
Polyarthrite rhumatoïde	50 mg deux fois par jour	100 mg
Arthrose	50 mg deux fois par jour	100 mg

Prenez DICLOFENAC EC conformément aux indications de votre professionnel de la santé. **Vous ne devez PAS dépasser la dose, ni la fréquence ou la durée prescrites. Si possible, prenez la plus faible dose du médicament pendant le moins longtemps possible.** Si vous prenez une dose excessive de DICLOFENAC EC, vous vous exposez à des effets secondaires indésirables et parfois dangereux, particulièrement si vous êtes âgé et affaibli ou présentez un faible poids, si vous avez d'autres maladies ou si vous prenez d'autres médicaments.

Si vous prenez du DICLOFENAC EC pendant plus de 7 jours, consultez votre professionnel de la santé régulièrement afin de déterminer si ce médicament vous est utile et s'il est la cause d'effets indésirables.

Prenez vos comprimés entiers avec de l'eau, de préférence à la même heure chaque jour. Prenez garde de ne pas les mâcher, ni de les diviser.

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

Ce médicament n'a été prescrit qu'à vous seul. N'EN DONNEZ PAS à une autre personne même si ses symptômes s'apparentent aux vôtres, car ce médicament pourrait lui nuire.

Dose oubliée :

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

Surdosage :

Si, par mégarde, vous avez pris une dose de DICLOFENAC EC plus forte que prescrite, **communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.**

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

DICLOFENAC EC peuvent provoquer des effets secondaires, particulièrement si leur usage est prolongé ou si la dose est élevée. Si de tels effets indésirables se produisent, il peut être nécessaire de consulter un médecin. Signalez tous les symptômes ou effets secondaires à votre professionnel de la santé.

DICLOFENAC EC peuvent causer de la somnolence ou de la fatigue. Faites preuve de prudence en conduisant ou en effectuant des tâches qui exigent de la vigilance. En cas de somnolence, d'étourdissements ou de vertiges après la prise de l'un ou l'autre de ces médicaments, **ÉVITEZ** de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie.

DICLOFENAC EC peuvent vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. Toute exposition à la lumière du soleil ou à des lampes pourrait causer des brûlures cutanées, des ampoules, une éruption cutanée, une rougeur, une démangeaison ou une décoloration, ou encore des changements de la vue. Si vous présentez une réaction au soleil, informez-en votre professionnel de la santé.

Consultez **IMMÉDIATEMENT** votre professionnel de la santé si vous présentez des frissons, de la fièvre, des courbatures ou d'autres symptômes pseudogrippaux, surtout s'ils surviennent avant ou en même temps qu'une éruption cutanée. Ces symptômes peuvent être les premiers signes d'une **RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE** à ce médicament.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	CESSEZ de prendre DICLOFENAC EC et obtenez des soins médicaux d'urgence IMMÉDIATEMENT	CESSEZ de prendre DICLOFENAC EC et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Selles sanguinolentes ou noirâtres (goudronneuses), sang dans les vomissures	✓	
Saignements ou ecchymoses (bleus) spontanés (signe de thrombocytopénie)	✓	
Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

ou impression de serrement dans la poitrine		
Éruption cutanée, urticaire, enflure ou démangeaisons	✓	
Éruption cutanée accompagnée d'exfoliation et de desquamation (signe de dermatite exfoliative)	✓	
Plaques cutanées violettes (signe de purpura ou de purpura rhumatoïde si la cause est une réaction allergique)	✓	
Vue brouillée ou autres troubles de la vue	✓	
Changement dans la quantité ou la couleur de l'urine (rouge ou brunâtre)	✓	
Douleur ou difficulté à uriner		✓
Enflure des pieds ou de la partie inférieure des jambes, gain de poids		✓
Enflure du visage, de la gorge, des lèvres, de la langue et/ou des extrémités principalement (signes d'œdème de Quincke)		✓
Vomissements ou indigestion persistante, nausée, douleurs à l'estomac ou diarrhée		✓
Douleur thoracique et réactions allergiques se produisant en même temps (signes du syndrome de Kounis)	✓	
Coloration jaunâtre de la peau ou des yeux (signe d'insuffisance hépatique), avec ou sans démangeaisons cutanées		✓
Malaise, fatigue, perte d'appétit ou symptômes pseudogrippaux		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Maux de tête, raideur de la nuque, fièvre, nausées, vomissements (signe de méningite aseptique)		✓
Confusion ou dépression		✓
Étourdissements, faiblesses		✓
Troubles de l'audition		✓
Démangeaison ou saignement rectal		✓
Douleur ou malaise dans le quadrant supérieur droit		✓

Cette liste d'effets secondaires **n'est pas** exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de DICLOFENAC EC, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 °C et 30 °C.

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

Comme tout autre médicament, rangez ces produits hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit rédigée par des professionnels de la santé, en communiquant avec Sanis Health Inc. au :

1-866-236-4076
ou quality@sanis.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Sanis Health Inc.
1 President's Choice Circle
Brampton, Ontario
L6Y 5S5

Dernière révision : 25 janvier 2021