

MONOGRAPHIE

PrCAMBIA®
Diclofénac potassique en poudre pour solution orale
50 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.*
6733 Mississauga Road, Suite 800
Mississauga, Ontario
L5N 6J5
www.miravohealthcare.com

Date de révision :
6 décembre 2021

N° de contrôle de la présentation : 253454

*faisant affaire sous Miravo Healthcare

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	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
CONSERVATION ET STABILITÉ	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

PrCAMBIA®

Diclofénac potassique en poudre pour solution orale
50 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Poudre pour solution orale, 50 mg	Aspartame (équivalent à 25 mg de phénylalanine), arômes (anis et menthe), bécénylate de glycérol, mannitol, bicarbonate de potassium et saccharine sodique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

CAMBIA® (diclofénac potassique) est indiqué dans le traitement ponctuel des crises migraineuses avec ou sans aura chez l'adulte âgé de 18 ans ou plus.

L'efficacité et l'innocuité de CAMBIA® dans le cadre d'une administration allant au-delà d'une dose individuelle n'ont pas été étudiées.

CAMBIA® n'est pas destiné au traitement prophylactique de la migraine ni au traitement de la migraine hémiplegique, basilaire ou ophtalmoplegique. L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans le traitement de l'algie vasculaire de la face, qui se manifeste surtout chez les hommes plus âgés.

Dans ce document, le terme AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) englobe les AINS non sélectifs et les AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2, à moins d'indications contraires.

Chez les patients présentant un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires et/ou gastro-intestinaux, on devrait d'abord envisager d'autres stratégies de prise en charge qui ne font pas appel à des AINS (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'utilisation de CAMBIA® devrait se limiter à une dose individuelle et à une durée de traitement la plus courte possible afin de réduire au minimum le risque possible d'événements indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinaux (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

CAMBIA®, en tant qu'AINS, NE traite PAS la maladie clinique, pas plus qu'il n'empêche son évolution.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de CAMBIA® n'ont pas été étudiées chez les personnes de plus de 65 ans; son utilisation n'est pas recommandée chez cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de CAMBIA® n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 18 ans; son utilisation est contre-indiquée chez cette population (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

CAMBIA® est contre-indiqué :

- Pour les patients présentant une hypersensibilité connue au diclofénac potassique ou à l'un ou l'autre de ses composants ou excipients;
- Pour les douleurs périopératoires se manifestant à la suite d'un pontage aortocoronarien. Bien que CAMBIA® n'ait PAS fait l'objet d'études chez cette population de patients, un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 qui a été étudié dans un tel contexte a provoqué une incidence accrue d'événements cardiovasculaires ou thromboemboliques, des infections chirurgicales profondes et des complications au niveau de la plaie sternale;
- Pendant le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et d'une parturition prolongée;
- Pour les femmes qui allaitent, en raison du risque de réaction indésirable grave chez le nourrisson;
- Pour les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- Pour les patients présentant des 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 à la suite d'un traitement par des AINS. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus sont exposées à un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable. Il est important de garder en tête qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité, Réactions anaphylactoïdes**);
- Pour les patients souffrant d'un ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal actif, hémorragie gastro-intestinale active;
- Pour les patients présentant une hémorragie vasculaire cérébrale ou autres troubles hémorragiques;
- Pour les patients souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin;

- Pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave ou maladie du foie évolutive;
- Pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/sec) ou aggravation de la maladie rénale (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS sont exposées à un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent faire l'objet d'une surveillance) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Appareil rénal***);
- Pour les patients présentant une hyperkaliémie connue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Appareil rénal, Équilibre hydro-électrolytique***);
- Pour les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Risque d'effets indésirables cardiovasculaires :

Le diclofénac est associé à un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires potentiellement mortels (notamment, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou événements thrombotiques) comparable à celui auquel sont associés les inhibiteurs de la COX-2 (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Système cardiovasculaire***). Le risque peut augmenter en fonction de la durée d'utilisation. Les méta-analyses d'essais cliniques à répartition aléatoire comparant plusieurs AINS distincts semblent indiquer que le diclofénac, surtout à des doses élevées, est associé à un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires comparable à celui auquel sont associés les inhibiteurs de la COX-2. D'importantes études observationnelles en population générale corroborent également ces résultats.

Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque accru. **CAMBIA®** doit être utilisé pour la durée la plus courte possible afin de réduire au minimum le risque éventuel de survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable.

Le traitement par **CAMBIA®** n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire préexistante (insuffisance cardiaque congestive de classe II à IV de la NYHA, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique), une maladie vasculaire cérébrale ou une hypertension non maîtrisée. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme). Il ne faut instaurer un traitement par **CAMBIA®** chez ces patients qu'après un examen approfondi.

L'utilisation des AINS, comme **CAMBIA®**, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer une augmentation de la tension artérielle et/ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir aussi la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Appareil rénal, Équilibre hydro-électrolytique***).

Risque d'événements indésirables gastro-intestinaux :

L'utilisation des AINS, comme CAMBIA[®], est associée à une incidence accrue d'événements indésirables gastro-intestinaux (comme l'ulcération, la perforation ou l'obstruction gastroduodénale/duodénale et l'hémorragie gastro-intestinale), qui peuvent être mortels (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Appareil gastro-intestinal*). Les patients âgés sont exposés à un risque accru.

Risque pendant la grossesse :

Il faut user de prudence lors de l'ordonnance de CAMBIA[®] pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse. L'utilisation d'AINS à environ 20 semaines de gestation ou plus peut causer un dysfonctionnement rénal foetal entraînant un oligoamnios et une déficience ou insuffisance rénale néonatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Femmes enceintes*). La prise de CAMBIA[®] est contre-indiquée pendant le troisième trimestre en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (parturition prolongée) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Généralités

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets indésirables et, par conséquent, des soins particuliers sont recommandés pour le traitement de cette population. **Afin de minimiser le risque possible 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 s'impose lors du traitement des patients âgés qui sont plus susceptibles de souffrir d'un dysfonctionnement rénal, hépatique ou cardiaque. Pour les patients à risque élevé, des traitements de remplacement qui ne font pas appel à des AINS devraient être envisagés.

L'utilisation de CAMBIA[®] avec d'autres AINS n'est PAS recommandée, à l'exception de l'AAS à faible dose comme traitement prophylactique cardiovasculaire, en raison de l'absence de données probantes sur les bienfaits synergiques des traitements et du risque de réactions indésirables additives (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique [AAS] ou autres AINS**).

CAMBIA[®] ne devrait pas être administré en concomitance avec les produits contenant du diclofénac sodique (p. ex. VOLTAREN[®]) étant donné que les deux médicaments sont présents dans le plasma sous forme du même anion organique actif.

Interchangeabilité avec d'autres préparations de diclofénac

Les différentes préparations de diclofénac (p. ex. diclofénac sodique ou diclofénac potassique) ne sont pas nécessairement bioéquivalentes même si la teneur en milligrammes est la même. CAMBIA[®] ne peut pas être remplacé par une autre préparation contenant du diclofénac; il n'est pas non plus possible de convertir la dose de toute autre préparation de diclofénac pour passer à CAMBIA[®].

Carcinogénèse et mutagenèse

(Voir [TOXICOLOGIE](#).)

Système cardiovasculaire

Le diclofénac est associé à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires potentiellement mortels (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) semblable à celle à laquelle sont associés les inhibiteurs de la COX-2. Le risque peut augmenter en fonction de la dose et de la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque accru.

Il convient de noter que les patients migraineux peuvent présenter un risque accru de certains événements vasculaires cérébraux (p. ex. accident vasculaire cérébral, hémorragie, accident ischémique transitoire).

La prudence est de rigueur lorsque CAMBIA® est prescrit à un patient présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie rénale, notamment :

- Hypertension
- Dyslipidémie ou hyperlipidémie
- Diabète sucré
- Insuffisance cardiaque congestive (classe I selon la NYHA)
- Coronaropathie (athérosclérose)
- Maladie artérielle périphérique
- Tabagisme
- Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/sec

L'utilisation des AINS, comme CAMBIA®, peut causer l'hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, pouvant l'une comme l'autre accroître le risque d'événements cardiovasculaires, tels que décrits ci-dessus. La tension artérielle devrait donc être vérifiée à intervalles réguliers. Il faut envisager l'arrêt du traitement par CAMBIA® si celui-ci provoque l'apparition ou l'aggravation de l'hypertension.

L'utilisation des AINS, comme CAMBIA®, peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque par un mécanisme à médiation rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil rénal, Équilibre hydro-électrolytique**).

Chez les patients qui présentent un risque élevé d'événements indésirables cardiovasculaires, il est recommandé d'envisager d'abord d'autres stratégies thérapeutiques qui n'incluent pas l'utilisation d'AINS. **Afin de réduire au minimum le risque d'événements indésirables cardiovasculaires, il faut administrer la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.**

Système endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes :

CAMBIA® n'est PAS un substitut de corticostéroïdes. Il ne traite PAS l'insuffisance surrénalienne. L'interruption brusque du traitement par des corticostéroïdes peut exacerber toute maladie qui répond à la corticothérapie. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, la dose de corticostéroïdes doit être réduite progressivement dans le cas où l'on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Glucocorticoïdes**).

Appareil gastro-intestinal

Des effets toxiques graves (parfois mortels) touchant l'appareil gastro-intestinal, tels que l'ulcération, l'inflammation, la perforation ou l'obstruction gastroduodénale/duodénale et l'hémorragie gastro-intestinale, peuvent survenir en tout temps, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS, comme CAMBIA®. Des problèmes mineurs au niveau du tube digestif supérieur, tels que la dyspepsie, se manifestent couramment à n'importe quel moment. Les fournisseurs de soins de santé doivent surveiller l'état des patients traités par CAMBIA® afin de s'assurer que ces derniers ne présentent pas d'ulcère ou d'hémorragie au niveau de l'appareil gastro-intestinal, même s'ils n'ont jamais présenté de symptômes gastro-intestinaux auparavant. Comme la plupart des déclarations volontaires d'événements gastro-intestinaux mortels concernent des patients âgés ou affaiblis, il faut donc prendre des précautions lors du traitement de cette population. **Afin de minimiser le risque possible d'un événement indésirable gastro-intestinal, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Pour les patients à risque élevé, des traitements de remplacement qui ne font pas appel à des AINS devraient être envisagés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Gériatrie**).

Il faut informer les patients des signes et/ou des symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et leur recommander de cesser d'utiliser CAMBIA® et de consulter d'urgence un médecin en présence de tels symptômes. L'utilité de la surveillance périodique en laboratoire n'a PAS été démontrée et n'a pas été suffisamment évaluée. La plupart des patients traités par des AINS qui présentent un événement indésirable grave au niveau du tube digestif supérieur n'ont pas de symptômes. Des ulcères du tube digestif supérieur, d'abondantes hémorragies ou des perforations causés par les AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez 2 à 4 % des patients traités pendant une année. Ces tendances continuent de s'accroître, augmentant ainsi la probabilité qu'un événement gastro-intestinal grave survienne à un moment quelconque du traitement. Même le traitement à court terme comporte des risques.

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit CAMBIA® à des patients qui présentent des antécédents d'ulcères gastroduodénaux ou d'hémorragie gastro-intestinale, car s'ils sont traités par des AINS, ils sont exposés à un risque d'hémorragie gastro-intestinale plus de 10 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 possibles d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale, notons l'infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, un traitement prolongé par

des AINS, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général ou un traitement concomitant avec l'une ou l'autre des substances suivantes :

- anticoagulants (p. ex. warfarine)
- agents antiplaquettaires (p. ex. AAS, clopidogrel)
- corticostéroïdes par voie orale (p. ex. prednisone)
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline).

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie et pollakiurie), à une hématurie ou à une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Si de tels symptômes se manifestent, en l'absence de toute autre explication, il faut cesser le traitement par CAMBIA[®] afin de vérifier si les symptômes disparaissent. Il faut arrêter la prise du médicament avant d'effectuer les analyses urologiques ou d'administrer un traitement.

Hématologie

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

Anticoagulants :

De nombreuses études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de CAMBIA[®] et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Il est possible qu'une augmentation des hémorragies se produise en dépit de la surveillance du RIN pendant le traitement.

Effets antiplaquettaires :

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

CAMBIA[®] et d'autres AINS se sont révélés inefficaces en tant qu'agents antiplaquettaires et ne doivent donc PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires pour le traitement prophylactique des maladies thrombo-emboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex. AAS) ne doivent PAS être interrompus. Certaines données laissent supposer que l'utilisation concomitante des AINS et de l'AAS peut atténuer de façon marquée les effets cardioprotecteurs de l'AAS (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament - Acide acétylsalicylique [AAS] ou autres AINS**).

L'administration concomitante de CAMBIA[®] et d'AAS à faible dose augmente les risques 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'utilisation des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir de graves conséquences.

La présence d'anémie peut parfois être observée chez les patients recevant des AINS, y compris CAMBIA®. L'anémie peut être attribuable à la rétention aqueuse, à la perte de sang dans l'appareil gastro-intestinal ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. Les taux d'hémoglobine ou d'hématocrite devraient faire l'objet d'une vérification chez les patients recevant un traitement de longue durée par des AINS, y compris CAMBIA®, en présence de tous signes ou symptômes d'anémie ou de perte de sang.

Système hépatique, biliaire ou pancréatique

Comme pour tout autre AINS, y compris CAMBIA®, une élévation limite des valeurs d'une ou plusieurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase [AST], alanine aminotransférase [ALT], phosphatase alcaline) peut survenir chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires durant le cours du traitement.

Lors d'études cliniques comparant des produits contenant du diclofénac, des élévations significatives (c.-à-d. supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) des taux d'AST sont survenues chez environ 2 % des 5 700 patients à un moment ou à un autre au cours du traitement (le taux d'ALT n'a été mesuré dans aucune des études). Lors d'une étude contrôlée ouverte menée chez 3 700 patients traités pendant 2 à 6 mois par un produit contenant du diclofénac, les patients ont été évalués à la 8^e semaine et 1 200 l'ont été de nouveau à la 24^e semaine. Des élévations significatives des taux d'ALT et/ou d'AST sont survenues chez environ 4 % des 3 700 patients et incluaient des élévations marquées (soit des élévations > 8 fois la LSN) chez environ 1 % des 3 700 patients. Lors de cette étude ouverte, une fréquence accrue d'élévations limites (< 3 fois la LSN), modérées (3 à 8 fois la LSN) et marquées (> 8 fois la LSN) des taux d'ALT ou d'AST a été observée chez les patients recevant le diclofénac comparativement aux autres AINS. Presque toutes les élévations des taux de transaminases pertinentes sur le plan clinique ont été décelées chez les patients avant l'apparition des symptômes.

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

Si un patient présente des symptômes ou des signes de dysfonctionnement hépatique, ou si l'épreuve exploratoire de sa fonction hépatique révèle des résultats anormaux, il doit être soumis

à un examen afin de surveiller l'apparition d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement.

Afin de réduire au minimum le risque d'aggravation d'une lésion hépatique entre les dosages des transaminases, les médecins doivent indiquer aux patients quels sont les signes et les symptômes d'hépatotoxicité à surveiller ainsi que les mesures à prendre si ces signes et symptômes font leur apparition. Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent CAMBIA® en concomitance avec des médicaments ayant des effets hépatotoxiques possibles (p. ex. acétaminophène, certains antibiotiques, antiépileptiques).

CAMBIA® est contre-indiqué en présence d'une insuffisance hépatique grave ou d'une hépatopathie évolutive. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'un dysfonctionnement hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – *Insuffisance hépatique***).

L'utilisation de CAMBIA® chez un patient atteint de porphyrie hépatique commande la prudence, car le médicament peut déclencher une crise de porphyrie.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes :

Comme pour tous les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez certains patients sans antécédents d'exposition à CAMBIA®. Au cours des études menées après la commercialisation du produit, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients ayant reçu CAMBIA®. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints de la triade AAS. On observe habituellement ce complexe symptomatique 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 :

CAMBIA® est contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. En outre, les patients présentant ces problèmes médicaux sont exposés à un risque de réaction grave même s'ils 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 l'être à un autre.

Réactions cutanées graves :

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - *Peau***.)

Système immunitaire

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - *Infection - Méningite aseptique***.)

Infection

CAMBIA[®], comme d'autres AINS, peut masquer les signes et les symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique :

Dans de rares cas, on a observé des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) chez des patients traités par des AINS. 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 faire preuve de vigilance chez ces patients en ce qui a trait au développement d'une telle complication.

Neurologie

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, des acouphènes ou une perte d'audition, ou souffrir d'insomnie ou d'un état dépressif après avoir pris des AINS, comme CAMBIA[®]. Si ces réactions indésirables se manifestent, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent de la vigilance.

Ophtalmologie

Certains patients ont signalé une vision floue ou réduite après avoir utilisé des AINS. Si de tels symptômes se produisent, l'utilisation de CAMBIA[®] devrait être arrêtée et un examen ophtalmologique devrait être réalisé. Un examen ophtalmologique devrait être effectué périodiquement chez les patients prenant CAMBIA[®] de façon prolongée.

Chez le patient qui reçoit CAMBIA[®], l'exposition au soleil peut entraîner des réactions de photosensibilité et des troubles visuels. Il faut conseiller au patient de consulter son médecin si de telles réactions surviennent.

Considérations péri-opératoires

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

Phénylcétonurie

Les patients atteints de phénylcétonurie doivent être informés que CAMBIA[®] contient de l'aspartame équivalant à 25 mg de phénylalanine par sachet.

Psychiatrie

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie.**)

Appareil rénal

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a provoqué une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie légère ou, à l'occasion, de syndrome néphrotique.

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

On a observé la survenue d'une insuffisance rénale attribuable aux AINS chez des patients atteints d'affections prérénales menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Dans ces circonstances, les prostaglandines du rein contribuent au maintien de l'irrigation rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse des prostaglandines et provoquer une altération de la fonction rénale. Les patients qui présentent le risque le plus élevé de manifester ce genre de réaction sont ceux qui sont atteints d'une insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/sec), ceux qui souffrent de déshydratation, ceux qui suivent un régime hyposodé, ceux qui sont atteints d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une cirrhose ou d'un dysfonctionnement hépatique, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou des diurétiques et, enfin, ceux qui sont âgés. On a signalé la survenue d'une insuffisance rénale grave ou mettant la vie en danger chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou diminuée après un traitement de courte durée par des AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser lors de périodes de stress accru (p. ex. déshydratation causée par une gastro-entérite). L'interruption du traitement par un AINS est habituellement suivie du retour à l'état précédant le traitement.

La prudence est de rigueur lorsqu'on amorce un traitement par un AINS, tel que CAMBIA[®], chez des patients considérablement déshydratés. Il est conseillé de réhydrater le patient avant de commencer le traitement. La prudence est également recommandée chez les patients qui sont déjà atteints d'une néphropathie.

Néphropathie au stade avancé :

L'administration de CAMBIA[®] est contre-indiquée chez les patients atteints d'une néphropathie au stade avancé (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Équilibre hydro-électrolytique :

L'utilisation des AINS, comme CAMBIA[®], peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose pouvant entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème et, en conséquence, une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. La prudence s'impose donc lors de la prescription de CAMBIA[®] à des patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque affaiblie, qui sont atteints d'hypertension, qui sont âgés ou qui souffrent de toute autre affection prédisposant à une rétention aqueuse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire**).

L'utilisation des AINS, comme CAMBIA[®], peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, les sujets âgés et les patients recevant des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques en concomitance.

Les électrolytes doivent être surveillés à intervalles réguliers (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Appareil respiratoire

L'asthme induit par l'AAS est un signe rare, mais très important, d'une sensibilité à l'AAS et

aux AINS. Il est plus fréquent chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

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

Fonction sexuelle et reproduction

L'utilisation de CAMBIA[®], 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 qui tentent de concevoir. Par conséquent, on doit envisager l'arrêt du traitement par CAMBIA[®] chez les femmes ayant de la difficulté à devenir enceintes ou qui font l'objet d'examens pour cause d'infertilité.

Peau

Réactions cutanées graves : L'utilisation de certains AINS, tels que CAMBIA[®], a été associée à de rares cas, après leur commercialisation, de réactions cutanées graves, fatales ou mettant en jeu le pronostic vital, notamment :

- une réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS);
- le syndrome de Stevens-Johnson;
- une épidermolyse bulleuse toxique;
- une dermatite exfoliatrice et
- un érythème polymorphe.

Le risque de survenue de ces effets semble plus élevé en début de traitement, leur apparition se situant habituellement au cours du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent causal est arrêté et un traitement approprié instauré. Les patients doivent être informés qu'ils doivent interrompre leur AINS à la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et contacter immédiatement leur médecin pour une évaluation et des conseils, notamment sur les traitements à interrompre.

Le syndrome DRESS se manifeste typiquement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, une éruption cutanée, une lymphadénopathie et/ou un gonflement du visage. Les autres manifestations cliniques peuvent inclure une hépatite, une néphrite, des anomalies hématologiques, une myocardite ou une myosite. Parfois, les symptômes du syndrome DRESS peuvent ressembler à une infection virale aiguë, et on observe souvent la présence d'éosinophilie. Comme cette affection est variable dans son tableau clinique, d'autres systèmes d'organes non mentionnés ici peuvent être touchés. Il est important de noter que les premières

manifestations d'hypersensibilité, telles que la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes même en l'absence d'éruption.

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

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'administration de CAMBIA® est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du risque d'entraîner une parturition prolongée (voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE). CAMBIA® traverse facilement la barrière placentaire humaine. La prudence est de mise lors de l'ordonnance de CAMBIA® pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, en particulier du milieu à la fin du deuxième trimestre de la grossesse (début à environ 20 semaines) en raison d'un dysfonctionnement rénal foetal possible entraînant un oligoamnios et, dans certains cas, une déficience ou insuffisance rénale néonatale.

Dans les études publiées et les rapports de pharmacovigilance, l'utilisation maternelle d'AINS à environ 20 semaines de gestation ou plus tard dans la grossesse a été associée à un dysfonctionnement rénal foetal entraînant un oligoamnios et, dans certains cas, une déficience ou insuffisance rénale néonatale. On a observé que les AINS causaient une réduction importante de la production d'urine foetale avant la réduction du volume du liquide amniotique. On a également signalé un nombre limité de cas d'utilisation maternelle d'AINS et de dysfonctionnement rénal et déficience rénale sans oligoamnios, dont certains étaient irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces résultats indésirables sont observés, en moyenne, après des jours ou semaines de traitement, bien qu'un oligoamnios ait été signalé à l'occasion 48 heures à peine après avoir commencé à prendre un AINS. Les complications d'un oligoamnios prolongé peuvent inclure, par exemple, des contractures des membres et un retard de la maturation des poumons. Dans certains cas de pharmacovigilance de fonction rénale néonatale altérée, des interventions effractives comme une exsanguinotransfusion ou une dialyse se sont avérées nécessaires.

Si, après une prise en compte réfléchie des bienfaits et des risques, un traitement par un AINS est considéré comme nécessaire du milieu (début à environ 20 semaines) à la fin du deuxième trimestre de la grossesse, l'utilisation doit se limiter à la dose efficace la plus faible et à la période de traitement la plus courte possible. Il est également conseillé d'envisager un monitoring par ultrasons du liquide amniotique si un traitement par un ou des CAMBIA® se prolonge au-delà de 48 heures, et d'abandonner le traitement aux AINS si un oligoamnios survient, et d'assurer un suivi médical approprié.

L'administration du diclofénac au moment de l'ovulation a entraîné une diminution prolongée de la sécrétion de la glaire cervicale chez les femmes ayant des cycles menstruels réguliers, ce qui peut avoir un effet défavorable sur la fécondité.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet défavorable sur la grossesse et/ou le développement embryofœtal. Les données des études épidémiologiques indiquent la possibilité d'un risque accru de fausse-couche et de malformation cardiaque à la suite de l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant les premiers mois de la grossesse.

Chez les animaux, on a observé que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoque une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryofœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations, notamment des malformations cardiovasculaires, ont été signalées chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse.

L'effet de CAMBIA[®] sur le travail et l'accouchement chez les femmes enceintes est inconnu. Lors des études effectuées sur des rats, l'exposition maternelle aux AINS, comme à d'autres médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines, a augmenté la fréquence de dystocie, a retardé la parturition et a diminué la survie des petits.

Femmes qui allaitent :

CAMBIA[®] est excrété dans le lait maternel; son utilisation est contre-indiquée chez les mères qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de CAMBIA[®] n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 18 ans; son utilisation est contre-indiquée chez cette population (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Gériatrie (> 65 ans) :

Les patients de plus de 65 ans (appelés personnes âgées ou patients âgés dans le présent document) et les patients vulnérables ou affaiblis risquent davantage de présenter diverses réactions indésirables causées par des AINS. La fréquence de ces réactions indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients sont plus vulnérables aux ulcères et aux hémorragies. La plupart des complications mortelles liées à l'appareil digestif touchent cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de l'œsophage inférieur. Chez ces patients, on devrait envisager une dose initiale plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une étroite surveillance (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire :

Grossesse : Si un ou des CAMBIA[®] est/sont administré(s) du milieu (à environ 20 semaines) à la fin du deuxième trimestre, il est conseillé d'assurer un suivi étroit du volume du liquide amniotique chez les femmes prenant un ou des CAMBIA[®] puisque les CAMBIA[®] peuvent entraîner une réduction du volume de liquide amniotique et même un oligoamnios (voir **Populations spéciales**). L'utilisation de CAMBIA[®] est contre-indiquée au troisième trimestre de la grossesse.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent liés à l'administration des produits contenant du diclofénac touchent les voies gastro-intestinales, la peau, le système nerveux central (SNC) et le foie. Sur le plan gastro-intestinal, les réactions les plus graves sont les ulcères et les hémorragies, 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. Certaines réactions ont parfois entraîné la mort, en particulier chez les personnes âgées.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés à ceux observés lors des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

L'innocuité d'une dose individuelle de CAMBIA® a été évaluée dans le cadre de deux essais cliniques de phase III, contrôlés par placebo. Au total, 634 sujets ont reçu un traitement par CAMBIA®. Parmi ces sujets âgés de 18 à 65 ans, 543 (85,6 %) étaient des femmes.

Les effets indésirables (EI) le plus souvent signalés dans le groupe traité par CAMBIA® correspondaient aux troubles gastro-intestinaux, aux troubles du système nerveux et aux troubles psychiatriques.

Un résumé des événements indésirables les plus fréquents liés au traitement est présenté au Tableau 1.

Tableau 1 : Événements indésirables liés au traitement signalés à une fréquence > 1 %, selon le groupe de traitement, après l'administration d'une dose individuelle de CAMBIA®

Classification par système ou appareil Terme privilégié de MedDRA	Placebo n = 646 (%)	CAMBIA® n = 634 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale haute	4 (0,6)	5 (0,8)
Dyspepsie	6 (0,9)	7 (1,1)
Nausées	18 (2,8)	25 (3,9)
Vomissements	5 (0,8)	8 (1,3)
Troubles du système nerveux		
Dysgueusie	2 (0,3)	3 (0,5)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	0 (0)	3 (0,5)
Agitation	0 (0)	3 (0,5)

Effets indésirables moins fréquents liés au traitement signalés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleurs abdominales, glossite, hypoesthésie buccale, paresthésie buccale, gêne gastrique.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie, fatigue, sensation anormale, irritabilité.

Infections et infestations : dysenterie, sinusite.

Lésions, intoxication et complications liées à l'administration : piqûre d'arthropode.

Épreuves de laboratoire : accélération de la fréquence cardiaque.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : douleur thoracique d'origine musculosquelettique.

Troubles du système nerveux : agueusie, céphalées, hyperesthésie, paresthésie, tremblements.

Troubles psychiatriques : agitation, anxiété, état de confusion, illusion de déjà vu, nervosité.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, irritation de la gorge.

Troubles cutanés et sous-cutanés : érythème, hyperhidrose, urticaire.

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Dyscrasies sanguines*.)

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Les effets indésirables suivants, qui ne sont pas décrits ailleurs dans la monographie, ont été décelés après l'homologation de produits contenant du diclofénac, incluant CAMBIA®. Étant donné que ces effets ont été signalés volontairement par une population de patients de taille indéterminée, il n'est généralement pas possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés après la commercialisation des produits contenant du diclofénac

Classification par système ou appareil	Effets indésirables
Troubles du système sanguin et lymphatique	Agranulocytose, anémie, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, lymphadénopathie, pancytopenie, thrombocytopenie

Classification par système ou appareil	Effets indésirables
Troubles cardiaques	Angine, arythmie, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, palpitations, tachycardie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Baisse de l'acuité auditive, acouphènes, vertiges
Troubles de la vue	Vision trouble, conjonctivite
Troubles digestifs	Colite, sténose colique, constipation, éructations, flatulences, ulcère gastrique, gastrite, troubles gastro-intestinaux, hémorragie gastro-intestinale, ulcère gastro-intestinal, glossite, hémorragie abondante/perforation, hématochésie, brûlures d'estomac, hématomèse, méléna, obstruction gastrique, œsophagite, pancréatite, ulcère gastroduodéal, hémorragie rénale, stomatite
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Interactions médicamenteuses, décès, sensation de malaise, insuffisance multiorganique, œdème, saveur du produit anormale (dysgueusie), pyrexie
Troubles hépatobiliaires	Hépatite
Infections et infestations	Cystite, infection, méningite, pneumonie, sepsie, choc septique
Épreuves de laboratoire	Temps de saignement accru, baisse de la fréquence cardiaque, élévations des taux d'enzymes hépatiques
Trouble du métabolisme et de la nutrition	Troubles de l'appétit, hyperglycémie, acidose métabolique, variations du poids
Troubles du système nerveux	Coma, convulsion, migraine, syncope
Troubles psychiatriques	État de confusion, dépression, rêves étranges, hallucinations
Troubles rénaux et urinaires	Dysurie, hématurie, oligurie, polyurie, protéinurie, dysfonctionnement rénal, néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Asthme, dyspnée, épistaxis, hémoptysie, hypertension pulmonaire, dépression respiratoire
Troubles cutanés et sous-cutanés	Alopécie, dermatite exfoliatrice, éruption cutanée médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux, ecchymoses, réaction de photosensibilité, prurit, purpura, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Troubles vasculaires	Hypertension, hypotension, vascularite

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui interagissent avec le diclofénac sont énumérés ci-dessous.

Aperçu

Effet d'autres médicaments sur le métabolisme du diclofénac : La prescription concomitante de diclofénac et de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP2C9) pourrait entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales du diclofénac et de l'exposition à cet agent en raison de l'inhibition de son métabolisme. Le diclofénac est métabolisé principalement par le CYP2C9. La prudence s'impose lorsqu'on prescrit CAMBIA[®] en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP2C9, incluant le sulfinpyrazone et le voriconazole.

Interactions médicament-médicament

Acétaminophène

L'administration concomitante d'acétaminophène et d'AINS peut accroître le risque d'effets indésirables rénaux. Les médecins doivent recommander à leurs patients d'éviter de prendre des produits en vente libre contenant de l'acétaminophène pendant leur traitement par CAMBIA[®].

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autre AINS

L'utilisation concomitante de CAMBIA[®] et de tout autre AINS, y compris ceux en vente libre (p. ex. AAS et le diclofénac potassique), pour leurs effets analgésiques et/ou anti-inflammatoires n'est PAS recommandée en raison de l'absence de données probantes démontrant les bienfaits synergiques de ces traitements et du risque d'effets indésirables additifs, tels que des effets toxiques gastro-intestinaux incluant l'inflammation, les hémorragies et les ulcères.

L'exception à cette règle est l'administration d'AAS à faible dose (81 mg par jour) aux fins de protection cardiovasculaire, alors qu'un autre AINS est utilisé comme analgésique ou anti-inflammatoire; il ne faut pas toutefois pas oublier que les traitements combinant plusieurs AINS sont associés à des effets indésirables additifs.

Certains AINS (p. ex. le diclofénac potassique) peuvent entraver les effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1.

CAMBIA[®] (diclofénac potassique) ne doit pas être administré en concomitance avec le diclofénac sodique étant donné que les deux produits sont présents dans le plasma sous forme du même anion organique actif. L'administration concomitante de diclofénac et d'autres AINS ou de corticostéroïdes à action générale peut augmenter la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux.

Alcool

La prise concomitante d'alcool et d'AINS peut accroître le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, notamment les ulcères et les hémorragies.

Anticoagulants

L'administration concomitante d'anticoagulants (p. ex. la warfarine) et d'un AINS peut accroître le risque d'hémorragie gastro-intestinale grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie - Anticoagulants**).

Antihypertenseurs

Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Il faut donc administrer cette association médicamenteuse avec prudence, surtout chez les patients âgés.

Les associations 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) devraient être étroitement surveillées dans ces cas, car il peut arriver que la tension artérielle augmente de façon marquée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil rénal**).

Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS)

Il y a un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction des plaquettes, lorsque des agents antiplaquettaires sont associés à des AINS, y compris CAMBIA® (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Effets antiplaquettaires**).

Cyclosporine

CAMBIA®, comme d'autres AINS, peut influencer sur les prostaglandines rénales et augmenter la toxicité de certains médicaments. Par conséquent, un traitement concomitant par CAMBIA® peut accroître la néphrotoxicité de la cyclosporine. La prudence est donc de rigueur lors de l'administration concomitante de CAMBIA® et de cyclosporine.

Digoxine

Le diclofénac, comme d'autres AINS, peut influencer sur les prostaglandines rénales et augmenter la concentration plasmatique de digoxine. Il est recommandé de faire preuve de prudence lors de l'administration de CAMBIA® avec de la digoxine et de surveiller les taux sériques de digoxine.

Diurétiques

Des études cliniques et des observations après la commercialisation du produit ont montré que les AINS peuvent diminuer l'effet des diurétiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil rénal**).

Glucocorticoïdes

Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'événements indésirables gastro-intestinaux, tels que des ulcères et des hémorragies, plus particulièrement chez les personnes âgées (> 65 ans).

Lithium

Les AINS ont entraîné une élévation de 15 % des taux plasmatiques de lithium et une réduction de 20 % de la clairance rénale du lithium. Ces effets ont été attribués à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'AINS. Lorsque CAMBIA® et le lithium sont administrés en

concomitance, il faut observer attentivement les patients afin de déceler tout signe de toxicité au lithium.

Méthotrexate

On a constaté, dans les coupes de tissus rénaux de lapin, que les AINS inhibent de façon compétitive l'accumulation du méthotrexate, ce qui indique que les AINS peuvent accentuer la toxicité du méthotrexate. Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de CAMBIA[®] moins de 24 heures avant ou après un traitement par le méthotrexate.

Hypoglycémiant oraux

Des cas isolés d'hyperglycémie et d'hypoglycémie ont été signalés lorsque les médicaments sont pris en même temps, ce qui a nécessité un changement de la dose de l'hypoglycémiant oral.

Phénytoïne

Lors de l'utilisation concomitante de phénytoïne et de diclofénac, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne, en raison d'une augmentation prévue de l'exposition à la phénytoïne.

Probénécide

Le probénécide peut diminuer l'excrétion des AINS et ainsi élever leur concentration sérique, entraînant une augmentation possible de l'efficacité et/ou de la toxicité des AINS. On doit surveiller étroitement le patient qui reçoit un AINS et du probénécide afin de s'assurer qu'il n'y a pas lieu de modifier les doses.

Antibiotiques de la classe des quinolones

On a signalé des cas isolés de convulsions qui auraient pu être attribuables à l'administration concomitante de quinolones et d'AINS.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

L'administration concomitante d'un AINS, y compris CAMBIA[®], et d'un ISRS ou d'un IRSN peut augmenter le risque d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Appareil gastro-intestinal***).

Tacrolimus

La néphrotoxicité associée au tacrolimus peut augmenter en raison de l'effet des AINS sur les prostaglandines rénales. Il est donc recommandé de faire preuve de prudence lorsque CAMBIA[®] et le tacrolimus sont prescrits en concomitance.

Interactions médicament-aliment

La prise de CAMBIA[®] au repas peut retarder l'absorption totale du médicament comparativement à la prise de CAMBIA[®] à jeun; néanmoins, il est possible que l'ingestion d'aliments réduise le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux. Un repas riche en matières grasses peut être associé à une diminution de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de diclofénac (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Absorption**).

Interactions médicament-plante médicinale

L'existence d'interactions entre CAMBIA[®] et les produits à base de plantes médicinales n'a pas été établie.

Interactions médicament-résultats des épreuves de laboratoire

Le diclofénac entraîne une prolongation du temps d'agrégation plaquettaire, mais ne modifie pas le temps de saignement, le temps de thrombine plasmatique, 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. Les changements moyens observés ont été inférieurs à 1 seconde dans les deux cas. Si les anomalies décelées lors des tests de la fonction rénale ou hépatique, ou des analyses hématologiques, persistent ou s'aggravent, il faut en assurer un suivi étroit, car elles peuvent être liées au traitement par CAMBIA[®].

Interactions médicament-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 pendant le traitement par CAMBIA[®] doit éviter de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

CAMBIA[®] n'est recommandé que pour le traitement ponctuel des crises migraineuses. CAMBIA[®] ne doit pas être servir au traitement prophylactique de la migraine.

Les essais contrôlés n'ont pas porté sur l'administration d'une deuxième dose si la dose initiale se révélait inefficace. L'innocuité du traitement de plus d'une crise migraineuse dans une période de 30 jours n'a pas été étudiée.

Grossesse : L'utilisation de CAMBIA[®] est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse. CAMBIA[®] ne doit pas être prescrit pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, à moins que les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'utilisation de CAMBIA[®] est contre-indiquée chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie : On doit prendre des précautions lorsqu'on administre CAMBIA[®] à des patients âgés, vulnérables et affaiblis. Les patients âgés sont exposés à un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux graves et sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Gériatrie**).

Insuffisance rénale : L'utilisation de CAMBIA[®] n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Insuffisance rénale**) et est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil rénal**).

Insuffisance hépatique : L'utilisation de CAMBIA[®] n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – *Insuffisance hépatique***) et est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Système hépatique, biliaire ou pancréatique***).

Symptômes de migraine : Il faut faire preuve de prudence lorsque CAMBIA[®] est prescrit dans les cas où les vomissements constituent un symptôme important de la crise migraineuse.

La prise de CAMBIA[®] au moment des repas peut être associée à une efficacité retardée (voir **Interactions médicament-aliments**).

Dose recommandée et ajustement posologique

Un seul sachet à dose individuelle de CAMBIA[®] (diclofénac potassique) doit être utilisé pour le traitement ponctuel d'une crise migraineuse. L'innocuité et l'efficacité d'une deuxième dose n'ont pas été étudiées.

Administration

Diclofénac potassique en poudre pour solution orale :

Vider le contenu d'un sachet à dose individuelle dans un gobelet contenant de 30 à 60 mL (1 à 2 onces) d'eau et bien mélanger. S'assurer que la poudre est complètement dissoute avant de boire la solution. Boire le mélange eau-poudre immédiatement après sa reconstitution. Ne PAS utiliser un autre liquide que de l'eau.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les symptômes se manifestant à la suite d'une surdose aiguë de diclofénac sont habituellement les suivants : léthargie, somnolence, étourdissements, acouphènes ou convulsions, nausées, vomissements, douleurs épigastriques et diarrhée, lesquels sont généralement réversibles grâce à des traitements de soutien appropriés. Une surdose peut aussi entraîner une hémorragie gastro-intestinale et, dans de rares cas, de l'hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire et le coma. Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées lors de la prise d'AINS et peuvent donc également se produire à la suite d'une surdose.

Mesures thérapeutiques

La prise en charge de l'intoxication aiguë par les AINS, y compris CAMBIA[®], repose essentiellement sur des soins de soutien et le traitement des symptômes. On recommande les soins de soutien et le traitement des symptômes en présence des complications suivantes : hypotension, insuffisance rénale, convulsions, trouble gastro-intestinal et dépression respiratoire. Les mesures particulières comme la diurèse forcée, la dialyse ou l'hémoperfusion ne permettent vraisemblablement pas d'éliminer les AINS, y compris CAMBIA[®], 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 pouvant menacer la vie.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Tout comme les autres AINS non sélectifs, le diclofénac exerce ses principaux effets en inhibant les enzymes cyclooxygénases de type 1 et de type 2 (COX-1 et COX-2). Cette inhibition entraîne une diminution de la production de prostaglandines, lesquelles jouent un rôle important dans l'apparition de l'inflammation et de la douleur.

Pharmacodynamie

Le diclofénac est un AINS non sélectif qui possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Le mécanisme responsable de ces effets pharmacologiques est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Comme le diclofénac est un puissant inhibiteur des enzymes COX-1 et COX-2 *in vitro* et *in vivo*, il diminue la synthèse des prostaglandines, de la prostacycline et des thromboxanes. Les prostaglandines sont les principales responsables de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre, ainsi que des réactions d'adaptation et de protection de nombreux organes et tissus (enflammés).

Pharmacocinétique

Absorption :

Le diclofénac est presque entièrement absorbé après son administration par voie orale. Toutefois, en raison du métabolisme de premier passage, seulement de 50 à 60 % environ de la dose absorbée est présente dans l'organisme sous sa forme inchangée.

Chez des sujets volontaires en bonne santé et à jeun, on a observé des concentrations plasmatiques significativement mesurables dans les 5 minutes qui ont suivi l'administration de la dose de CAMBIA®. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) était d'environ 15 minutes (intervalle : de 10 à 40 minutes) chez les sujets à jeun, tandis qu'il était d'environ 10 minutes (intervalle : de 5 minutes à 4 heures) chez les sujets ayant ingéré des aliments. Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du diclofénac étaient de 1254,6 pour CAMBIA® pris à jeun et de 1084,2 ng*h/mL pour CAMBIA® pris avec des aliments. Les concentrations moyennes maximales (C_{max}) du diclofénac étaient respectivement de 1618,3 et de 505,5 ng/mL pour CAMBIA® pris à jeun et pris avec des aliments. Un repas riche en matières grasses n'a pas eu d'effet significatif sur le degré d'absorption du diclofénac; toutefois, on a noté une réduction de la C_{max} d'environ 70 %.

Distribution :

Le volume de distribution apparent du diclofénac est de 0,12 à 0,17 L/kg. Le diclofénac se lie fortement (> 99 %) aux protéines sériques humaines, principalement à l'albumine.

Métabolisme :

Le diclofénac administré par voie orale est soumis à un métabolisme de premier passage et seule une fraction de 50 à 60 % du médicament atteint la circulation générale sous forme inchangée.

Cinq principaux métabolites hydroxylés ont été décelés dans le plasma et l'urine chez l'humain. Ces métabolites comprennent les 3'-hydroxy, 4'-hydroxy, 5-hydroxy, 4',5-dihydroxy- et 3'-hydroxy-4'-méthoxy-diclofénac. Le principal métabolite du diclofénac, soit le 4'-hydroxy-diclofénac, présente une très faible activité pharmacologique. La formation du 4'-hydroxy-diclofénac dépend principalement du CYP2C9. Le diclofénac et ses métabolites oxydants subissent une glucuronidation ou une sulfatation suivie d'une excrétion biliaire. La glucuronidation acyle régie par le médiateur UGT2B7 et l'oxydation régie par le CYP2C8 pourraient également jouer un rôle dans la biotransformation du diclofénac. Le CYP3A4 est responsable de la formation des métabolites mineurs, soit le 5-hydroxy et le 3'-hydroxy-diclofénac. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, les concentrations maximales des métabolites 4'-hydroxy et 5-hydroxy-diclofénac étaient, respectivement, de 50 % et de 4 % environ du composé mère après l'administration d'une seule dose par voie orale comparativement à 27 % et à 1 % chez les sujets en bonne santé.

Excrétion :

La clairance plasmatique du diclofénac est de 263 ± 56 mL/min. Le diclofénac est éliminé principalement par métabolisme hépatique et, par la suite, par excrétion urinaire et biliaire des métabolites glucuroconjugés et sulfoconjugés. On retrouve environ 1 % de la dose orale sous forme inchangée dans l'urine. Environ 65 % de la dose est excrétée dans l'urine et 35 %, dans la bile sous forme de composés conjugués du diclofénac inchangé en plus de ses métabolites.

La demi-vie terminale du diclofénac sous forme inchangée est d'environ 2 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique :

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de CAMBIA[®] chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Étant donné que le foie métabolise presque 100 % du diclofénac, l'utilisation de CAMBIA[®] chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique, quelle qu'en soit la gravité, ne doit être envisagée que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Systeme hépatique, biliaire ou pancréatique***).

Insuffisance rénale :

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de CAMBIA[®] chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

La prudence est de rigueur lors de l'administration de CAMBIA[®] à des patients atteints d'un dysfonctionnement rénal, quelle qu'en soit la gravité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – *Appareil rénal***). L'utilisation de CAMBIA[®] est contre-indiquée en présence d'une détérioration grave ou évolutive de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min (0,5 mL/sec) (voir **CONTRE-INDICATIONS**)).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Ce médicament doit être conservé à une température de 15 à 30 °C (59 à 86 °F).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CAMBIA[®] à 50 mg (diclofénac potassique en poudre pour solution orale) est présenté en un ou plusieurs jeux de trois sachets détachables à dose individuelle. Chaque sachet à dose individuelle procure une dose de 50 mg de diclofénac potassique lorsque la poudre est mélangée à de l'eau.

CAMBIA[®] est une poudre tamponnée, aromatisée, blanche à blanc cassé, pour solution orale, conditionnée dans des sachets à dose individuelle.

Les ingrédients non médicinaux de CAMBIA[®] sont les suivants : aspartame (équivalent à 25 mg de phénylalanine), arômes (anis et menthe), bécénylate de glycérol, mannitol, bicarbonate de potassium et saccharine sodique.

Boîtes de trois (3) sachets à dose individuelle de CAMBIA[®].

Boîtes de neuf (9) sachets à dose individuelle de CAMBIA[®].

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : diclofénac potassique

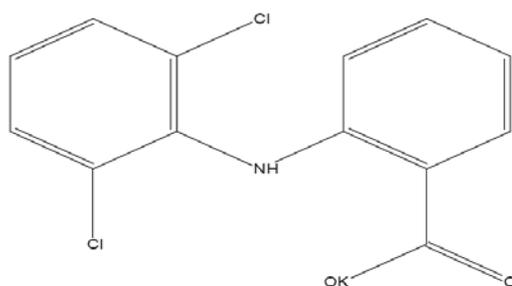
Nom chimique : [o-[(2,6-dichlorophényl)-amino]-phényl]-acétate de potassium

Formule moléculaire et masse moléculaire

Masse moléculaire : 334,25

Formule moléculaire : $C_{14}H_{10}Cl_2NKO_2$

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le diclofénac potassique est une poudre blanche à blanc cassé. À 25 °C, le diclofénac potassique est soluble dans l'eau dans une proportion de 5 % (pH 7,7). Il est pratiquement insoluble dans des solutions acido-aqueuses. L'ajout du tampon, soit le bicarbonate de potassium à 1,1 %, favorise la dissolution du diclofénac potassique dans sa forme ionisée dans l'eau du robinet à un pH de 7,5.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de CAMBIA® dans le traitement ponctuel des céphalées migraineuses a été démontrée dans le cadre d'un essai à double insu, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et avec groupes parallèles. Les patients admis à cet essai étaient principalement des femmes (85 %), de race blanche (80 %), dont l'âge moyen était de 40 ans (intervalle : de 18 à 65). Au total, 343 patients migraineux ont été traités par CAMBIA® au cours de cette étude.

Les sujets ont traité une crise migraineuse au moyen d'une dose individuelle de CAMBIA® ou de placebo. L'intensité des douleurs associées à la migraine traitée variait de modérée à grave.

La proportion de sujets qui ne ressentaient aucune douleur 2 heures plus tard a été évaluée. Les symptômes associés de nausées, de photophobie et de phonophobie ont également été évalués 2 heures après la prise du médicament. La réponse sur le plan des céphalées (définie par une diminution de l'intensité des céphalées passant d'une douleur modérée ou grave à une douleur légère ou nulle) 2 heures après le traitement a aussi été consignée.

Résultats de l'essai

La proportion de sujets qui ne ressentaient plus aucune douleur 2 heures après le traitement a été significativement plus élevée ($p < 0,001$) dans le groupe ayant reçu CAMBIA® (25 %) que dans celui ayant reçu le placebo (10 %). De plus, la fréquence de nausées, de photophobie et de phonophobie avait significativement diminué chez les patients traités par CAMBIA® comparativement à ceux ayant reçu le placebo, 2 heures après le traitement. La réponse sur le plan des céphalées 2 heures après la prise du médicament était également significativement supérieure chez les patients traités par CAMBIA®.

En outre, on a démontré que CAMBIA® présentait un début d'action rapide (dans les 30 minutes suivant la prise du médicament). L'efficacité et l'innocuité de CAMBIA® n'ont pas été influencées par l'âge ou le sexe des patients.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le diclofénac est un dérivé de l'acide phénylacétique dont les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques ont été démontrées dans divers modèles pharmacologiques. Le mécanisme responsable de ces effets pharmacologiques est principalement l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

La puissance anti-inflammatoire du diclofénac potassique a été évaluée en mesurant l'inhibition de l'œdème de la patte (solution de carragénine) chez des rats.

L'effet antinociceptif du diclofénac potassique a été évalué par des tests de contorsions chez des souris.

TOXICOLOGIE

Puisque le même ingrédient actif (le diclofénac) est absorbé des sels de potassium et de sodium, les résultats de toxicologie obtenus avec le diclofénac sodique sont représentatifs des effets toxiques généraux du diclofénac potassique.

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fécondité

Les études de carcinogénicité de longue durée chez des rats ayant reçu jusqu'à 2 mg/kg/jour de diclofénac sodique (soit une dose inférieure à la dose recommandée chez l'humain de 50 mg/jour en fonction de la surface corporelle [mg/m^2]) n'ont pas révélé d'augmentation significative de l'incidence des tumeurs. On a observé une légère augmentation de fibroadénomes mammaires bénins chez les rates traitées par la dose moyenne (0,5 mg/kg/jour ou 3 mg/m^2 /jour) (les femelles ayant reçu la dose élevée ont présenté un taux excessif de mortalité), mais cette augmentation n'était pas significative par rapport à cette tumeur courante chez les rats. Une étude de carcinogénicité de 2 ans a été menée sur des souris qui recevaient du diclofénac sodique à des doses allant jusqu'à 0,3 mg/kg/jour (dose inférieure à la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle en mg/m^2) chez les souris mâles et jusqu'à 1 mg/kg/jour (dose inférieure à la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle en mg/m^2) chez les souris femelles n'a révélé aucun pouvoir oncogène.

Le diclofénac sodique n'a pas montré d'effet génotoxique lors des analyses *in vitro* (mutations inverses dans des bactéries [test d'Ames], test de détection de la thymidine kinase dans les cellules de lymphomes de souris) ou *in vivo* (incluant les aberrations chromosomiques létales dominantes dans les cellules épithéliales germinales mâles chez des hamsters chinois).

Le diclofénac sodique administré à des rats mâles et femelles à une dose de 4 mg/kg/jour (dose inférieure à la dose recommandée chez l'humain en mg/m^2) n'a pas altéré la fertilité des animaux.

RÉFÉRENCES

1. Diener, H-C., Montagna, P, Gacs, G., Lyczak, P, Schumann, G, Zoller, B, *et al.* Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalgia* 2005;26: 537-47.
2. Espey LL, Kohda H, Mori T, Okamura H. Rat ovarian prostaglandin levels and ovulation as indicators of the strength of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins*. 1988;36:875-879.
3. Gokcimen A, Aydin G, Karaoz E, Malas MA, Oncu M. Effect of diclofenac sodium administration during pregnancy in the postnatal period. *Fetal Diagn Ther*. 2001;16:417-422.
4. Jonsson B, Hammarstrom M. Autonomic nervous modulation and effects of a prostaglandin synthase inhibitor on human cervical secretion. *Hum Reprod*. 1993;8:1168-1172.
5. Lipton, RB, Grosberg, B, Singer, RP, Pearlman, SH, Sorrentino, JV, Quiring, JN, *et al.* Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: Results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT). *Cephalgia*. 2010;30:1336–1345.
6. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1988;35(3):244-85.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**
Pr **CAMBIA®**

diclofénac potassique en poudre pour solution orale

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **CAMBIA®** et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur **CAMBIA®**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit **CAMBIA®** pour le traitement d'une crise migraineuse. **CAMBIA®** ne doit être utilisé que par des adultes de 18 ans ou plus.

Utilisez une seule dose de **CAMBIA®** pour traiter une crise de migraine.

N'utilisez pas **CAMBIA®** de façon continue pour prévenir ou réduire le nombre de crises de migraine que vous avez. **CAMBIA®** ne doit pas être utilisé pour soulager d'autres douleurs que celles associées à la migraine.

Effets de ce médicament :

CAMBIA®, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), peut diminuer la quantité de prostaglandines produites par votre organisme qui causent la douleur et l'enflure.

CAMBIA® ne peut PAS prévenir les migraines ni guérir votre maladie.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

NE PRENEZ PAS **CAMBIA® dans les cas suivants :**

- Pontage aortocoronarien (à subir prochainement ou subi récemment)
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée
- Hémorragie cérébrale ou autres troubles hémorragiques
- Si vous êtes enceinte et à un stade avancé de la grossesse (28 semaines ou plus), ou planifiée devenir grossesse
- Allaitement en cours (ou prévu)
- Allergie au diclofénac potassique ou à l'AAS (acide acétylsalicylique ou aspirine) ou à d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou à tout ingrédient non médicamenteux contenu dans **CAMBIA®**
- Ulcère (actif)
- Saignements au niveau de l'estomac ou des intestins (actifs)
- Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- Maladie du foie (active ou grave)
- Maladie du rein (grave ou évolutive)

- Concentrations élevées de potassium dans le sang

Les patients ayant pris un médicament de la même classe que **CAMBIA®** après une chirurgie cardiaque (un pontage aortocoronarien, par exemple) étaient plus à risque d'avoir une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, un caillot dans les jambes ou les poumons, des infections ou d'autres complications, que ceux n'ayant PAS pris ce médicament.

CAMBIA® ne doit PAS être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Ingrédient médicamenteux :

Diclofénac potassique

Ingrédients non médicamenteux importants :

Aspartame (équivalent à 25 mg de phénylalanine), arômes (anis et menthe), béténate de glycérol, mannitol, bicarbonate de potassium et saccharine sodique.

Présentation :

Chaque sachet de **CAMBIA®** contient 50 mg de diclofénac potassique en poudre à ajouter à de l'eau pour en faire une solution orale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

En prenant CAMBIA[®], vous êtes exposé à un risque plus élevé d'être atteint d'une crise cardiaque mortelle, d'angine, d'insuffisance cardiaque, d'hypertension, d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'un mini-AVC. Ce risque peut-être encore plus élevé si vous avez déjà eu l'une de ces maladies ou si vous présentez un risque d'en être atteint. Le risque peut également augmenter dans le cas d'une utilisation continue de CAMBIA[®].

CAMBIA[®] peut causer des hémorragies et des ulcères mortels dans l'estomac ou les intestins à n'importe quel moment pendant le traitement. Les patients âgés présentent un risque accru.

Grossesse :

NE prenez PAS CAMBIA[®] si vous êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus) car cela peut nuire au bébé et entraîner des complications pendant l'accouchement.

Si vous êtes enceinte et au début de votre grossesse (moins de 28 semaines) prenez CAMBIA[®] UNIQUEMENT si votre médecin vous l'a prescrit. Des médicaments comme CAMBIA[®] peuvent causer un préjudice à vous et votre bébé. Votre médecin devra assurer un suivi étroit de votre état de santé et de celui de votre bébé (y compris vos niveaux de liquide amniotique) si CAMBIA[®] vous est prescrit pendant cette période.

Si vous êtes atteint de l'une des maladies mentionnées ci-dessus, consultez votre médecin pour discuter des autres options thérapeutiques possibles pour remplacer CAMBIA[®].

AVANT d'utiliser CAMBIA[®], consultez votre médecin ou pharmacien si vous présentez ou avez déjà présenté l'une des affections suivantes :

- Insuffisance cardiaque congestive
- Crise cardiaque ou angine
- Accident vasculaire cérébral (AVC) ou mini-AVC
- Hypertension
- Hypercholestérolémie
- Diabète sucré ou régime faible en sucre
- Athérosclérose (maladie vasculaire)
- Mauvaise circulation dans vos membres
- Tabagisme présent ou passé
- Maladie du rein ou problèmes urinaires
- Ulcères ou saignements antérieurs au niveau de l'estomac ou des intestins
- Hémorragie cérébrale antérieure
- Problèmes de saignements
- Antécédents familiaux d'allergie aux AINS, p. ex. acide acétylsalicylique (AAS), célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénoprophène, flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, kétorolac, acide méfénamique,

méloxiam, nabumétone, naproxène, oxaprozine, piroxicam, rofécoxib, sulindac, ténoxiam, acide tiaprofénique, tolmétine ou valdécoxib (cette liste n'est PAS complète)

- Antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire
- Antécédents familiaux d'allergie aux sulfamides
- Tout autre problème de santé comme l'alcoolisme
- Antécédents de troubles gastriques
- Êtes enceinte, comptez devenir enceinte ou le devenez pendant que vous prenez CAMBIA[®]

La prise de CAMBIA[®] n'est pas recommandée pendant la grossesse en raison de ses effets nocifs possibles pour le bébé. Si vous tombez enceinte en cours de traitement avec CAMBIA[®], informez-en à votre médecin.

Réactions cutanées graves : Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ou menaçant le pronostic vital, énumérées ci-dessous, ont été signalées avec certains AINS, tels que CAMBIA[®].

- Réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS),
- Syndrome de Stevens-Johnson (SJS),
- Épidermolyse bulleuse toxique,
- Dermate exfoliatrice et
- Érythème polymorphe

Vous risquez davantage de présenter une réaction cutanée grave, généralement au cours du premier mois de traitement. Consulter le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre, ci-dessous, pour plus de renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Pendant que vous prenez ce médicament :

- Dites que vous prenez ce médicament à tout autre médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez, particulièrement si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque;
- NE consommez PAS de boissons alcoolisées lorsque vous prenez ce médicament, car vous auriez un plus grand risque d'avoir des problèmes gastriques;
- La fécondité pourrait être atténuée. L'utilisation de CAMBIA[®] n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent devenir enceintes. Chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir, l'arrêt du traitement par CAMBIA[®] devrait être envisagé.

Phénylcétonurie : Ce médicament contient de l'aspartame.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre)

comme ceux énumérés ci-dessous (cette liste n'est PAS complète).

Les médicaments ou substances qui peuvent interagir avec CAMBIA® sont notamment les suivants :

- Acétaminophène
- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS, p. ex. aspirine, célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométacine, kétorolac, méloxicam, naproxène. Ne prenez PAS ces médicaments en même temps que CAMBIA®.
- Alcool
- Antidépresseurs, incluant les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline, et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), p. ex. duloxétine, desvenlafaxine, venlafaxine
- Antihypertenseurs :
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) p. ex. énalapril, lisinopril, périndopril, ramipril
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), p. ex. candésartan, irbesartan, losartan, valsartan
- Anticoagulants, p. ex. warfarine, AAS, clopidogrel
- Corticostéroïdes (incluant les glucocorticoïdes), p. ex. prednisone
- Cyclosporine
- Digoxine
- Diurétiques, p. ex. furosémide, hydrochlorothiazide
- Glucocorticoïdes
- Lithium
- Méthotrexate
- Contraceptifs oraux
- Hypoglycémiant oraux (médicaments contre le diabète)
- Phénytoïne
- Probénécide
- Antibiotiques de la classe des quinolones
- Sulfinpyrazone
- Tacrolimus
- Voriconazole
- Anticoagulants de type warfarine

Votre médecin peut vous prescrire de l'AAS (acide acétylsalicylique ou aspirine) à faible dose comme anticoagulant afin de réduire le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral pendant que vous prenez CAMBIA®. Prenez seulement la dose d'AAS qui vous a été prescrite par votre médecin. Votre risque de problèmes gastriques ou d'atteinte à l'estomac est plus grand si vous prenez à la fois CAMBIA® et de l'AAS que si vous prenez uniquement CAMBIA®.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez les adultes de plus de 18 ans :

Un sachet à dose individuelle à n'importe quel moment durant une crise migraineuse.

Mode d'emploi :

Ouvrir le sachet à dose individuelle uniquement au moment de la prise.

Vider le contenu d'un sachet à dose individuelle dans 30 à 60 mL (1 à 2 onces) d'eau.

Ne pas utiliser un autre liquide que de l'eau.

Mélanger jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Boire le mélange eau-poudre immédiatement après l'avoir mélangé.

La prise de CAMBIA® au moment d'un repas peut retarder le soulagement de la douleur; toutefois, les aliments peuvent réduire les effets secondaires possibles touchant l'estomac et les intestins.

Prenez CAMBIA® selon les directives de votre médecin.

Vous ne devez PAS dépasser la dose, la fréquence ni la durée qui ont été prescrites par votre médecin. Si possible, prenez ce médicament pendant la plus courte période.

Si vous prenez une dose excessive de CAMBIA®, vous vous exposez davantage à des effets indésirables et, parfois même, dangereux, particulièrement si vous êtes âgé, si vous avez d'autres maladies ou si vous prenez d'autres médicaments.

La prise de doses répétées de CAMBIA® peut causer des maux de tête. Consultez régulièrement votre médecin afin de déterminer si ce médicament vous est utile et s'il est la cause d'effets indésirables.

Ce médicament vous a été prescrit à vous seul. N'en donnez à PERSONNE d'autre. Il peut nuire à une autre personne que vous, même si ses symptômes ressemblent aux vôtres.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CAMBIA®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

CAMBIA® peut provoquer des effets secondaires, particulièrement dans le cas d'une utilisation prolongée ou de l'administration de doses élevées. Si de tels effets indésirables se produisent, il peut être nécessaire de consulter un médecin. Informez votre médecin de tous les symptômes ou effets secondaires que vous avez.

CAMBIA® peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Faites preuve de prudence lorsque vous conduisez une voiture ou lorsque vous participez à des activités qui nécessitent de la vigilance. En cas de somnolence, d'étourdissements ou de vertiges après avoir pris CAMBIA®, ÉVITEZ de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie.

CAMBIA® peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. Toute exposition à la lumière du soleil ou à une lampe solaire peut provoquer un coup de soleil, des cloques, une éruption cutanée, des rougeurs, des démangeaisons ou un changement de couleur de la peau ou des modifications de la vue. Si vous avez une réaction au soleil, consultez votre médecin.

Si vous avez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres douleurs, ou si des symptômes s'apparentant à la grippe apparaissent, particulièrement s'ils se produisent avant ou pendant une éruption cutanée, consultez IMMÉDIATEMENT votre médecin. Ces symptômes peuvent être les premiers signes d'une RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE à ce médicament.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE		
Symptômes	CESSEZ de prendre CAMBIA® et obtenez des soins médicaux d'urgence IMMÉDIATEMENT	CESSEZ de prendre CAMBIA® et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Crise cardiaque : douleur à la poitrine, essoufflements, transpiration et anxiété	✓	
Insuffisance cardiaque : essoufflements particulièrement après l'exercice, enflure des jambes/chevilles (rétention d'eau)	✓	
Accident vasculaire cérébral : faiblesse du visage, incapacité de lever les bras au même niveau et élocution anormale	✓	
Ulcère ou saignements dans l'estomac ou l'intestin : vomissements de sang ou selles noires, douleurs abdominales	✓	
Asthme : essoufflements, respiration sifflante, difficulté à respirer ou serrement dans la poitrine	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE		
Symptômes	CESSEZ de prendre CAMBIA® et obtenez des soins médicaux d'urgence IMMÉDIATEMENT	CESSEZ de prendre CAMBIA® et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons ou enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer	✓	
Modifications de la vue : vision brouillée ou autres troubles de la vue	✓	
Jaunisse : couleur jaune de la peau et des yeux, avec ou sans démangeaisons de la peau	✓	
Anémie : faible nombre de globules rouges		✓
Toute douleur ou difficulté à uriner		✓
Tout changement de la quantité ou de la couleur de l'urine (rouge ou brune)		✓
Enflure des pieds ou de la partie inférieure des jambes, gain de poids		✓
Vomissements plus intenses ou indigestion persistante, nausées plus intenses, douleurs à l'estomac ou diarrhée		✓
Malaise, fatigue, perte d'appétit		✓
Maux de tête, raideur du cou		✓
Confusion mentale, dépression		✓
Étourdissements, sensation de tête légère		✓
Troubles d'audition		✓
RARE		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE		
Symptômes	CESSEZ de prendre CAMBIA® et obtenez des soins médicaux d'urgence IMMÉDIATE-MENT	CESSEZ de prendre CAMBIA® et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, cloques et desquamation de la peau pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps, gonflement du visage et/ou des jambes, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, miction moins fréquente, moins abondante ou urine de couleur foncée.	✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est PAS complète. Si des effets inattendus surviennent pendant que vous prenez CAMBIA®, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez le médicament à une température ambiante de 15 à 30 °C (59 à 86 °F).

Ne gardez PAS les médicaments périmés ou inutilisés. Veuillez les retourner à votre pharmacie.

Tenez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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

Pour en savoir davantage au sujet de CAMBIA® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.miravohealthcare.com, ou en téléphonant Aralez Pharmaceuticals Canada Inc. sans frais au 1-866-391-4503.

Ce feuillet a été préparé par Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.*

CAMBIA® est une marque déposée d'Assertio Therapeutics, Inc. Fabriqué et distribué sous licence de la société APR Applied Pharma Research SA, Balerna, Suisse.

*faisant affaire sous Miravo Healthcare

Dernière révision : 6 décembre 2021