

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Teva-Diclofenac-K

(diclofénac potassique)

Comprimés à 50 mg

Norme Teva

Dérivés de l'acide acétique et substances apparentées

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 18 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 258601

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE.....	34
RÉFÉRENCES.....	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	40

Pr **Teva-Diclofenac-K**
(diclofénac potassique)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé / 50 mg	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium, glycolate d'amidon sodique, phosphate de calcium, povidone et stéarate de magnésium. L'enrobage contient les substances suivantes : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, oxyde de fer jaune synthétique, oxyde de fer rouge synthétique, polydextrose, polyéthylène glycol et triacétine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Teva-Diclofenac-K (diclofénac potassique) est indiqué pour :

- le traitement de courte durée de la douleur aiguë, d'intensité légère à modérément grave et parfois accompagnée d'une inflammation, qui se manifeste dans les états suivants : traumatismes musculo-squelettiques ou des tissus mous (ou des deux), y compris les entorses, la douleur postopératoire lors d'une extraction dentaire ou d'une épisiotomie, et la dysménorrhée.

Dans le présent document, le terme anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) fait référence aux AINS non sélectifs et aux AINS du groupe des inhibiteurs sélecteurs de la COX-2, à moins d'indications contraires.

Le diclofénac, en particulier lorsqu'il est administré à fortes doses, est associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires indésirables graves comparable à celle à laquelle les inhibiteurs de la COX-2 sont eux-mêmes associés. Par conséquent, chez les patients qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (y compris la cardiopathie ischémique, les affections vasculaires cérébrales et/ou l'insuffisance cardiaque

congestive [classe II à IV de la NYHA]), il faut d'abord envisager des stratégies thérapeutiques qui ne comportent pas l'utilisation d'AINS, en particulier d'inhibiteurs de la COX-2 ou de diclofénac (*voir* CONTRE-INDICATIONS *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

L'utilisation de Teva-Diclofenac-K devrait se limiter à la dose efficace la plus faible 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).

Teva-Diclofenac-K, en tant qu'AINS, **ne traite pas** la maladie clinique et n'empêche pas sa progression.

Teva-Diclofenac-K, en tant qu'AINS, soulage uniquement les symptômes et réduit l'inflammation tant que le patient continue de le prendre.

Sous-population

Gériatrie :

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

Pédiatrie (< 16 ans) :

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas encore été établies pour la population pédiatrique.

CONTRE-INDICATIONS

Teva-Diclofenac-K est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- le contexte périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que le diclofénac potassique **n'ait pas** fait l'objet d'études parmi cette population de patients, un AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui a été étudié dans un tel contexte a provoqué une fréquence accrue d'événements cardiovasculaires ou thromboemboliques, des infections chirurgicales profondes et des complications de plaie sternale;
- le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et d'une parturition prolongée;
- les femmes qui allaitent en raison du risque de réaction indésirable grave chez le nourrisson;
- une insuffisance cardiaque grave non normalisée;

- une hypersensibilité connue au Teva-Diclofenac-K ou à n'importe lequel de ses composants ou excipients;
- 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 angio-neurotique, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certains sujets. 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. Il est important de se rappeler qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Réactions d'hypersensibilité — Réactions anaphylactoïdes*);
- un ulcère gastrique, duodéal ou gastro-duodéal évolutif, hémorragie gastro-intestinale évolutive ou perforation gastro-intestinale, rectocolite hémorragique gastrite ou colite ulcéreuse (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES*);
- une hémorragie cérébrovasculaire ou autres troubles hémorragiques;
- une maladie intestinale inflammatoire;
- des troubles hépatiques graves ou une maladie active du foie;
- une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/sec) ou maladie du rein qui empire (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Fonction rénale*);
- l'hyperkaliémie connue (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Fonction rénale — Équilibre hydroélectrolytique*);
- les enfants et les adolescents de moins de 16 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque d'événements cardiovasculaires indésirables : maladie cardiovasculaire (y compris la cardiopathie ischémique, les affections vasculaires cérébrales et l'insuffisance cardiaque congestive [classe II à IV de la 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 [AVC] et les événements thrombotiques, lesquels peuvent être mortels) comparable à celle à laquelle les inhibiteurs de la COX-2 sont eux-mêmes associés. Selon des méta-analyses d'essais cliniques à répartition aléatoire visant à comparer différents AINS, le diclofénac, en particulier lorsqu'il est administré à fortes doses, est associé à un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires comparable à celui auquel sont associés les inhibiteurs de la COX-2. Des études observationnelles de grande envergure menées au sein de la population générale confirment également ces observations. Ce risque d'événements cardiovasculaires indésirables peut augmenter avec la dose et la durée du traitement. Il peut également augmenter en présence de maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans le cas des patients chez qui le risque d'événements cardiovasculaires indésirables est élevé, il faut d'abord envisager des stratégies thérapeutiques qui NE COMPORTENT PAS l'utilisation d'AINS (les inhibiteurs de la COX-2 et le diclofénac en particulier). De plus, afin de réduire au minimum le risque de tels événements, il faut employer la plus faible dose faisant preuve d'efficacité et l'administrer pendant une période aussi courte que possible.

Teva-Diclofenac-K n'est pas recommandé en présence de maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiovasculaire [classes II à IV de la NYHA], cardiopathie ischémique, maladie artérielle périphérique), d'affection vasculaire cérébrale ou d'hypertension non maîtrisée préexistantes. Il ne l'est pas non plus chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). Teva-Diclofenac-K ne doit être employé chez de tels patients qu'après mûre réflexion.

L'emploi d'AINS, tel Teva-Diclofenac-K, peut, par un mécanisme rénal, entraîner une rétention sodique dose-dépendante, ce qui peut provoquer une augmentation de la tension artérielle ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Fonction rénale — Équilibre hydroélectrolytique).

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

Teva-Diclofenac-K, en tant qu'AINS, est associé à une fréquence accrue d'événements gastro-intestinaux indésirables (comme les ulcères gastroduodénaux ou duodénaux, la perforation, les occlusions et les hémorragies gastro-intestinales).

Risque pendant la grossesse :

Il faut prescrire TEVA-DICLOFENAC EC and TEVA-DICLOFENAC SR avec prudence pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. L'emploi d'AINS après environ 20 semaines de grossesse ou plus tard peut causer un dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et une atteinte ou une insuffisance rénale néonatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes). L'emploi de TEVA-DICLOFENAC EC et TEVA-DICLOFENAC SR est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse 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 secondaires et, par conséquent, des soins particuliers sont recommandés pour le traitement de cette population. **Afin de réduire au minimum 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 pour tout autre AINS, la prudence est recommandée pour le traitement des patients âgés qui présentent de plus fortes probabilités de souffrir de dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque. Pour les patients à risque élevé, des thérapies ne comportant pas d'AINS devraient être considérées.

Teva-Diclofenac-K **n'est pas** recommandé pour utilisation avec d'autres AINS, à l'exception d'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du potentiel cumulatif d'effets indésirables (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** — *Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS*).

Le diclofénac potassique ne doit pas être administré en concomitance avec le diclofénac sodique (p. ex. Teva-Diclofenac EC, Teva-Diclofenac SR ou Teva-Diclofenac), car dans le plasma, l'un et l'autre existent sous la même forme (anion organique actif).

Carcinogénèse et mutagenèse
(voir **TOXICOLOGIE**).

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 [AVC] et les événements thrombotiques, lesquels peuvent être mortels) comparable à celle à laquelle les inhibiteurs de la COX-2 sont eux-mêmes associés. Le risque peut être plus élevé chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Étant donné que le risque cardiovasculaire associé au diclofénac peut augmenter avec la dose et la durée de l'exposition, il faut utiliser la plus faible faisant preuve d'efficacité et l'administrer pendant une période aussi courte que possible. De plus, il faut évaluer périodiquement la réponse thérapeutique du patient et ses besoins en matière de soulagement des symptômes.

Les patients doivent demeurer vigilants, afin de déceler tout signe ou symptôme d'événements athéromotiques graves (p. ex. douleur thoracique, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution), ceux-ci pouvant survenir à l'improviste. Il faut en outre les avertir de consulter un médecin immédiatement si de tels signes ou symptômes se manifestent.

L'utilisation d'AINS, comme Teva-Diclofenac-K, peut provoquer une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui, dans un cas comme dans l'autre, peut augmenter le risque d'événements cardiovasculaires tels que ceux décrits ci-dessus. On doit donc surveiller la pression artérielle régulièrement et envisager l'interruption du traitement si Teva-Diclofenac-K augmente ou aggrave une tension déjà élevée.

L'emploi d'AINS, comme Teva-Diclofenac-K, peut provoquer une rétention liquidienne et un œdème à médiation rénale, ce qui peut aggraver l'insuffisance cardiaque (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** — *Fonction rénale — Équilibre hydroélectrolytique*).

La prudence est de mise lorsque l'on prescrit du Teva-Diclofenac-K à un patient présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire, la maladie cérébrovasculaire ou la maladie rénale, comme les maladies suivantes (cette liste n'est PAS exhaustive) :

- hypertension

- **dyslipidémie ou hyperlipidémie**
- **diabète**
- **insuffisance cardiaque (classe II-IV de 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'infarctus myocardique et/ou d'angine**
- **AVC, accident vasculaire cérébral, AIT et/ou amaurose fugace**

Chez ces patients, l'emploi de Teva-Diclofenac-K ne doit être envisagé qu'après mûre réflexion (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Fonction endocrinienne /Métabolisme

Corticostéroïdes : Teva-Diclofenac-K **n'est pas** un substitut de corticostéroïde. Il ne traite **pas** l'insuffisance surrénalienne. L'interruption brusque du traitement par corticostéroïdes peut exacerber toute maladie qui réagit à la corticothérapie. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, le traitement devrait être réduit progressivement si l'on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes (voir **Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament — Glucocorticoïdes**).

Appareil digestif

Une toxicité grave (parfois mortelle) pour l'appareil gastro-intestinal, telle que l'ulcération gastroduodénale, l'inflammation, la perforation, la péritonite, l'obstruction, l'hémorragie gastro-intestinale, la sténose gastro-intestinale et la colite ischémique, peut se produire en tout temps, avec ou sans symptôme chez les patients traités par Teva-Diclofenac-K. Des problèmes mineurs au niveau du tube digestif supérieur, tels que la dyspepsie, se produisent couramment. Les fournisseurs de soins de santé doivent surveiller les patients traités par Teva-Diclofenac-K afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas de symptômes d'ulcère ou d'hémorragie au niveau de l'appareil gastro-intestinal, même s'ils n'en ont jamais eu auparavant. La plupart des notifications volontaires d'événements GI mortels concernent des patients âgés ou affaiblis et il faut donc prendre des précautions lors du traitement de 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 spéciales — Gériatrie**).

Il faut informer les patients des signes et symptômes de toxicité grave et leur recommander de cesser la prise de Teva-Diclofenac-K et de consulter un médecin en présence de tels symptômes. L'utilité de la surveillance régulière en laboratoire **n'a pas** été démontrée et n'a pas été suffisamment évaluée. La plupart des patients traités aux AINS qui sont affectés par 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 semblent se produire chez environ 1 pour 100 des patients traités pendant trois à six mois et chez 2 à 4 pour 100 des patients traités pendant une année. Ces tendances se poursuivent et accroissent ainsi la

probabilité d'un événement GI grave à un moment quelconque du traitement. Même le traitement à court terme pose 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 d'user de prudence lors de l'emploi de Teva-Diclofenac-K après une chirurgie des voies digestives.

La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit du Teva-Diclofenac-K aux personnes qui présentent des antécédents d'ulcères gastroduodénaux ou duodénaux ou d'hémorragie gastro-intestinale, car lorsqu'elles sont traitées aux AINS, ces personnes ont un risque d'hémorragie GI plus de dix fois supérieur à celui que courent les personnes qui ne présentent ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque possibles relatifs à l'ulcération et à l'hémorragie GI, notons l'infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, un traitement prolongé aux AINS, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général ou un traitement concomitant avec n'importe laquelle des substances suivantes :

- anticoagulant (p. ex. warfarine)
- agent antiplaquettaire (p. ex. AAS, clopidogrel)
- corticostéroïde oral (p. ex. prednisone)
- inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

Il n'existe pas de preuves concluantes que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H² ou d'antiacides empêche l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux liés à l'emploi du diclofénac potassique ou atténue ces effets.

Appareil génito-urinaire

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

Hématologie

Étant donné qu'ils inhibent la biosynthèse des prostaglandines, les AINS entravent la fonction plaquettaire à des degrés variables. 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 Teva-Diclofenac-K.

Anticoagulants : De nombreuses études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de Teva-Diclofenac-K 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 des plaquettes est quantitativement moindre ou de plus courte durée et est réversible.

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

L'administration concomitante de Teva-Diclofenac-K et de faibles doses d'AAS 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 aplastique et l'agranulocytose) associées à l'usage des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir de graves conséquences.

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Comme dans le cas d'autres AINS, l'administration de Teva-Diclofenac-K peut causer une élévation mineure des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline) chez ≤ 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires durant le cours du traitement.

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

Les médecins doivent surveiller régulièrement la fonction hépatique des patients traités par Teva-Diclofenac-K. Si les résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle hépatique persistent ou se détériorent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une affection

hépatique font leur apparition (p. ex. nausées, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, ictère, sensibilité au quadrant supérieur droit et symptômes pseudogrippaux) ou si d'autres manifestations surviennent (p. ex. éosinophilie, associée à une éruption cutanée, etc.), le traitement par ce médicament doit être interrompu. Des effets hépatotoxiques peuvent survenir durant l'emploi du diclofénac sans qu'il y ait de symptômes prodromaux.

Teva-Diclofenac-K est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie évolutive. Si ce médicament doit être prescrit à des patients qui présentent une insuffisance hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

Teva-Diclofenac-K doit être administré avec prudence chez les patients atteints de porphyrie hépatique, car son emploi peut déclencher une crise.

Réactions d'hypersensibilité

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

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

Sensibilité croisée : Les patients qui sont sensibles à un AINS en particulier peuvent également être sensibles aux autres.

Réactions cutanées graves : (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Peau**).

Immunitaire

(*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Infection — Méningite aseptique**)

Infection

Teva-Diclofenac-K, comme d'autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

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

Neurologie

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

Ophthalmologie

Certains patients ont signalé une vue brouillée 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 Teva-Diclofenac-K devrait être discontinuée et un examen ophtalmologique devrait être effectué. Un examen ophtalmologique devrait être fait régulièrement chez les patients recevant du Teva-Diclofenac-K pendant une période prolongée.

Chez le patient qui reçoit Teva-Diclofenac-K, l'exposition au soleil peut entraîner des réactions de photosensibilité et des troubles visuels. Il faut conseiller au patient de consulter son médecin en présence de telles réactions.

Considérations périopératoires

(voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Psychiatrique

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

Fonction rénale

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 l'apparition de néphrites interstitielles aiguës accompagnées d'une 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**).

On a observé une insuffisance rénale due aux AINS chez des patients atteints d'une affection prérénale entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Les prostaglandines rénales 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 les plus exposés à ce genre de réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale préexistante

(DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les patients qui suivent un régime faible en sel, ou qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une dysfonction hépatique, qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-2, de la cyclosporine ou des diurétiques, ou encore les personnes âgées. Une insuffisance rénale grave ou potentiellement mortelle a été signalée après un traitement de courte durée par AINS chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou 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).

L'interruption du traitement par les AINS est habituellement suivie du retour à l'état précédant le traitement.

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

Maladie rénale avancée : (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

En tant qu'AINS, le diclofénac peut accroître 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, des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-2, de la cyclosporine, du tacrolimus, du triméthoprime ou certains diurétiques dans le cadre d'un traitement concomitant. Les électrolytes devraient être surveillés régulièrement (*voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament*).

Appareil respiratoire

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

Asthme préexistant : En présence d'asthme, de rhinite allergique saisonnière, d'enflure de la muqueuse nasale (p. ex. polypes nasaux), de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou d'infection chronique des voies respiratoires (surtout accompagnée de symptômes de type

rhinite allergique), les réactions aux AINS telles que l'exacerbation de l'asthme (aussi appelée *intolérance aux analgésiques* et *asthme lié aux analgésiques*), l'œdème angioneurotique ou l'urticaire sont plus fréquentes. Il est donc recommandé de prendre des précautions particulières chez le patient atteint de tels troubles (se tenir prêt à prodiguer des soins d'urgence). Il en va de même pour le patient atteint d'allergies à d'autres substances se manifestant par des réactions cutanées, un prurit ou de l'urticaire.

Fonction sexuelle/reproduction

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

Peau

Réactions cutanées graves : L'utilisation de certains AINS offerts sur le marché, tels que Teva-Diclofenac-K, a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, mortelles ou menaçant le pronostic vital, dont les suivantes :

- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS);
- syndrome de Stevens-Johnson;
- nécrolyse épidermique toxique;
- dermatite exfoliatrice;
- érythème polymorphe.

Le risque de telles manifestations semble plus élevé au début du traitement; dans la majorité des cas, la réaction cutanée s'est produite au cours du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'on interrompt l'administration de l'agent causal et que l'on instaure un traitement approprié. On doit informer les patients de cesser de prendre leur AINS dès l'apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et de consulter leur médecin sur-le-champ, afin que celui-ci évalue la réaction et leur indique les mesures à prendre, y compris les autres traitements qu'ils devront peut-être interrompre.

Le DRESS se caractérise généralement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, une éruption cutanée, une adénopathie et/ou une enflure du visage. Les autres manifestations cliniques possibles sont l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite et la myosite. Ce syndrome ressemble parfois à une infection virale aiguë, et s'accompagne souvent d'éosinophilie. Or, puisque sa présentation varie fortement d'un cas à l'autre, il peut toucher des organes, appareils ou systèmes non mentionnés ici. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre et l'adénopathie, peuvent survenir en l'absence d'éruption cutanée.

Après avoir examiné le patient, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

L'emploi de Teva-Diclofenac-K 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* : Teva-Diclofenac-K est CONTRE-INDIQUÉ pour une utilisation pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du potentiel d'entraîner une parturition prolongée (voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE). Il est recommandé de prescrire Teva-Diclofenac-K avec prudence pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, en particulier pendant la deuxième moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir de la 20^e semaine environ), en raison du risque de dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et, dans certains cas, une atteinte ou une insuffisance rénale néonatale.**

Teva-Diclofenac-K ne doit pas être utilisé 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.

Des rapports d'études et de pharmacovigilance font état de cas de dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et, dans certains cas, une atteinte ou une insuffisance rénale néonatale chez des enfants dont la mère avait reçu des AINS (dont le diclofénac) après la 20^e semaine de grossesse environ ou plus tard encore. Il a été établi que les AINS causent une diminution considérable de la production d'urine par le fœtus, qui précède la réduction du volume de liquide amniotique. Un petit nombre de rapports de cas font également état d'un dysfonctionnement rénal néonatal et d'une atteinte rénale sans oligohydramnios chez des enfants dont la mère avait reçu des AINS; dans certains de ces cas, l'atteinte rénale était irréversible même après l'abandon des AINS.

Ces événements indésirables se produisent après plusieurs jours ou semaines de traitement en moyenne, mais de rares cas d'oligohydramnios ont été rapportés 48 heures seulement après le début du traitement par un AINS. Les complications d'un oligohydramnios de longue durée peuvent inclure la contracture des membres et le retard de maturation des poumons, entre autres. Certains cas de dysfonctionnement rénal néonatal rapportés après la commercialisation ont exigé des interventions effractives comme l'exsanguinotransfusion et la dialyse. Si, après avoir soigneusement pesé le pour et le contre, on juge que l'emploi des AINS est nécessaire à n'importe quel moment à partir de la deuxième moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir de la 20^e semaine environ), il faut administrer la plus faible dose efficace de ces agents sur la plus courte période possible. Il est également recommandé d'envisager la surveillance échographique du volume de liquide amniotique si Teva-Diclofenac-K est pris pendant plus de 48 heures et, en présence d'oligohydramnios, d'abandonner cet agent pour assurer le suivi médical approprié.

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

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

Le diclofénac potassique traverse facilement la barrière placentaire.

Femmes qui allaitent : (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Enfants : (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Personnes âgées : 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 une variété d'effets indésirables provoqués par des AINS; la fréquence de ces effets indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins les ulcères et les hémorragies. La plupart des complications fatales 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 de départ plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une surveillance étroite en particulier chez les patients âgés affaiblis ou de faible poids.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Appareil cardiovasculaire (hypertension) : Il faut mesurer la tension artérielle régulièrement durant l'emploi de Teva-Diclofénac-K.

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

L'administration concomitante de Teva-Diclofénac-K et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Fonction hépatique : La fonction hépatique (taux des transaminases sériques, bilirubine, etc.) doit être surveillée régulièrement pendant le traitement par Teva-Diclofénac-K.

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

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

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

Grossesse : Si Teva-Diclofenac-K est administré à la femme enceinte pendant la deuxième moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir de la 20^e semaine environ), il est recommandé de surveiller étroitement le volume de liquide amniotique, en raison du risque de réduction du volume de ce liquide, voire d'oligohydramnios (*voir* Populations particulières). L'emploi de Teva-Diclofenac-K est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Bien que l'emploi de diclofénac potassique n'ait pas entraîné tous les effets indésirables mentionnés plus loin, on s'attend que ces effets soient du même type que ceux qui sont survenus durant l'emploi de diclofénac sodique, 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 ($\geq 1\%$)

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

Tableau 2 : Effets indésirables moins fréquents ($< 1\%$)

Appareil gastro-intestinal	Peu fréquents	gastrite, saignements digestifs, diarrhée sanglante, méléna, hématomèse, ulcérations gastrique et intestinale (compliquées ou non de saignements ou de perforation)
	Très rares	troubles intestinaux bas (incluant rectocolite hémorragique et exacerbation de la maladie de Crohn), sténose intestinale de type diaphragmatique, hyperacidité, stomatite, glossite, langue saburrale, lésions œsophagiennes, constipation, pancréatite
Troubles du système nerveux	Peu fréquents	somnolence, malaises, troubles de concentration, fatigue
	Très rares	troubles sensoriels, dont paresthésie, altération de la mémoire, convulsions, anxiété, tremblements, méningite aseptique, accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire, hémorragie cérébrale), dysgueusie
Troubles oculaires	Très rares	déficience visuelle (vue brouillée, diplopie)
Troubles auriculaires et labyrinthiques	Très rares	troubles de l'ouïe, acouphène
Troubles cardiaques	Peu fréquents	infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, angine, arythmies douleur thoracique
Troubles du système vasculaire	Très rares	hypertension, vascularite
Troubles de la peau et des annexes cutanées	Peu fréquents	urticaire
	Très rares	dermatite bulleuse, érythème, eczéma, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), érythrodermie (dermatite exfoliative), alopecie, photosensibilité, purpura, purpura d'Henoch-Schönlein
Troubles rénaux et urinaires	Peu fréquents	œdème (facial, généralisé ou périphérique)
	Très rares	atteinte rénale aiguë (insuffisance rénale aiguë), syndrome néphrotique, anomalies urinaires (p. ex. hématurie et protéinurie), néphrite tubulo-interstitielle, nécrose des papilles rénales
Système hématologique	Très rares	thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, anémie aplasique, anémie secondaire aux saignements gastro-intestinaux
Fonction hépatique	Peu fréquents	troubles de la fonction hépatique, dont hépatite, nécrose hépatique, insuffisance hépatique, ictère
	Très rares	hépatite fulminante
Troubles du système immunitaire	Peu fréquents	hypersensibilité, réactions anaphylactiques / 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
Troubles respiratoires	Peu fréquents	asthme (incluant dyspnée)
	Très rares	pneumopathie inflammatoire

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Foie : Réactions hépatiques graves, y compris nécrose hépatique, hépatite fulminante avec ou sans ictère, et insuffisance hépatique, certaines s'étant soldées par la mort ou une greffe de foie (*voir 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.

Selon des méta-analyses et des données pharmaco-épidémiologiques, il semble que l'utilisation du diclofénac soit associée à une augmentation du risque d'événements athérothrombotiques, en particulier en cas d'administration de doses élevées (*voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Troubles gastro-intestinaux : Sténose gastro-intestinale, perforation pouvant causer une péritonite et colite ischémique (parfois mortelles), fuite anastomotique (*voir la section 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 la biotransformation du diclofénac : La prescription du diclofénac avec des inhibiteurs de la CYP 2C9 pourrait se traduire par une augmentation significative des concentrations plasmatiques de pointe du diclofénac et de l'exposition à cet agent. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée portant sur les interactions médicamenteuses entre le diclofénac potassique et les inducteurs de la CYP 2C9, on ne peut exclure la possibilité d'une diminution de l'efficacité du diclofénac résultant de l'administration concomitante d'un inducteur de la CYP 2C9. Un réglage de la dose peut se révéler nécessaire.

Médicaments reconnus pour causer de l'hyperkaliémie : Le traitement concomitant par des

diurétiques d'épargne potassique, la cyclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des adrénolytiques peut être associé à une hausse du taux sérique de potassium, lequel doit donc faire l'objet d'une surveillance fréquente (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydroélectrolytique*).

Tableau 3 : Interactions médicamenteuses possibles établies

+

Diclofénac potassique	Commentaires
Acétaminophène	L'administration concomitante d'acétaminophène et d'AINS peut accroître le risque d'effets indésirables rénaux.
AAS ou autre AINS	<p>L'utilisation concomitante de Teva-Diclofenac-K et de tout autre AINS, y compris ceux en vente libre (p. ex. AAS et ibuprofène), pour leurs effets analgésiques ou anti-inflammatoires n'est pas conseillée en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additionnels.</p> <p>Par exception, l'AAS à faible dose peut être administré à titre de protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS peut être envisagé comme analgésique ou anti-inflammatoire, en n'oubliant pas que la polythérapie par les AINS est associée à des effets indésirables additionnels.</p> <p>Certains AINS (p. ex. ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en faisant compétition à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1.</p> <p>Le diclofénac potassique ne doit pas être administré avec le diclofénac sodique (p. ex. TEVA-DICLOFENAC), 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 l'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	<i>(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Anticoagulants)</i>
Antihypertenseurs	<p>Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).</p> <p>Les combinaisons d'IECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La pression artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) devraient être étroitement surveillées dans ces cas, car il peut arriver que la pression artérielle augmente de façon marquée. (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale</i>).</p> <p>Il faut donc administrer ces associations de médicaments avec prudence, surtout aux personnes âgées (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire</i>).</p>
Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS)	Il y a un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction des plaquettes, lorsque les agents antiplaquettaires sont combinés à Teva-Diclofenac-K, en tant qu'AINS (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Effets antiplaquettaires</i>).

Diclofénac potassique	Commentaires
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 du diclofénac et de l'exposition à cet agent. Un réglage de la dose peut se révéler nécessaire.
Digoxine	Le diclofénac peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine, et le réglage de la dose peut se révéler nécessaire. Le dosage sérique de la digoxine est recommandé.
Diurétiques	Des études cliniques et des observations de post-commercialisation ont montré que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques. (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – <u>Fonction rénale</u> et <u>Surveillance et épreuves de laboratoire – Fonction rénale</u></i>).
Glucocorticoïdes	Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables au niveau de l'appareil digestif, tels que des ulcères et des hémorragies, plus particulièrement chez les personnes de 65 ans et plus.
Lithium	La surveillance des concentrations plasmatiques de lithium est conseillée au début et à la fin d'un traitement par un AINS, car les concentrations de lithium peuvent augmenter. Le réglage de la dose du lithium peut se révéler nécessaire.
Méthotrexate	L'administration d'AINS, incluant Teva-Diclofenac-K, moins de 24 heures avant ou après l'emploi du méthotrexate commande la prudence, parce que la concentration sanguine de méthotrexate peut augmenter et entraîner des manifestations de toxicité.
Contraceptifs oraux	On ne dispose d'aucune donnée relative aux interactions médicamenteuses portant sur l'administration concomitante de Teva-Diclofenac-K et de contraceptifs oraux.
Hypoglycémiant oraux	Aucune potentialisation des effets des hypoglycémiant n'a été mise en évidence durant les études pharmacodynamiques lorsque ces agents ont été administrés avec du diclofénac; toutefois des cas isolés d'hypoglycémie et d'hyperglycémie exigeant le réglage de la dose d'hypoglycémiant ont été rapportés durant l'emploi du diclofénac. La surveillance de la glycémie est donc recommandée par mesure de précaution durant l'emploi simultané d'hypoglycémiant et de diclofénac. Des cas d'acidose métabolique ont également été signalés lors de l'administration concomitante de diclofénac et de metformine, particulièrement en présence d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lors de l'administration simultanée de diclofénac et de metformine.
Phénytoïne	Durant l'emploi concomitant de phénytoïne et de diclofénac, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne, en raison de l'augmentation escomptée de l'exposition à la phénytoïne.
Probenécide	Le probenécide peut causer une diminution de l'excrétion des AINS, donc une hausse de leur concentration sérique pouvant entraîner une augmentation de l'efficacité ou du risque de manifestations de toxicité des AINS. On doit surveiller étroitement le patient qui reçoit un AINS et du probenécide afin de s'assurer qu'il n'y a pas lieu de modifier les doses.
Antibiotiques de la classe des quinolones	On a signalé des cas isolés de convulsions qui auraient pu être dus à l'administration concomitante de quinolones et d'AINS.
Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS)	L'administration concomitante d'AINS, incluant Teva-Diclofenac-K et des ISRS peut augmenter le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinales (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — <u>Appareil gastro-intestinal</u></i>).

Diclofénac potassique	Commentaires
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	La néphrotoxicité du tacrolimus peut augmenter en raison des effets des AINS sur les prostaglandines rénales. Le patient qui prend du tacrolimus doit donc recevoir le diclofénac en doses plus faibles que les doses habituellement prescrites.
Voriconazole	La prudence s'impose lorsqu'on prescrit en concomitance du diclofénac avec des inhibiteurs de la 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 1 seconde dans les 2 cas, et il est peu probable qu'ils aient une portée clinique.

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

Effets du médicament sur le style 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 Teva-Diclofenac-K doit éviter de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Maladie cardiovasculaire ou facteurs de risque de maladie cardiovasculaire : Teva-Diclofenac-K n'est pas recommandé en présence de maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiovasculaire [classes II à IV de la NYHA], cardiopathie ischémique, maladie artérielle périphérique), d'affection vasculaire cérébrale ou d'hypertension non maîtrisée préexistantes. Il ne l'est pas non plus chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). Teva-Diclofenac-K ne doit être employé chez de tels patients qu'après mûre réflexion (*voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Insuffisance rénale : Teva-Diclofenac-K est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale grave ou d'aggravation d'une néphropathie (*voir CONTRE-INDICATIONS*). En présence d'insuffisance rénale, il faut envisager d'administrer Teva-Diclofenac-K à une dose plus faible (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Fonction rénale*).

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

En général, on recommande d'ajuster la posologie au cas par cas. Il est possible de réduire au minimum le risque d'effets indésirables en utilisant la plus faible dose faisant preuve d'efficacité et en ne l'administrant que pendant la durée minimale nécessaire à la maîtrise des symptômes.

Comprimés Teva-Diclofenac-K à 50 mg :

Teva-Diclofenac-K est indiqué comme traitement de courte durée seulement (jusqu'à une semaine).

Teva-Diclofenac-K doit être pris avec de la nourriture.

La dose quotidienne recommandée de Teva-Diclofenac-K est de 50 mg toutes les 6 à 8 heures, au besoin, jusqu'à un maximum de 100 mg.

Dans le traitement de la dysménorrhée primaire, on peut commencer avec une dose d'attaque de 100 mg, suivie de 50 mg toutes les 6 à 8 heures, au besoin. La dose maximale administrée le premier jour ne doit pas dépasser 200 mg.

En traitement d'entretien, administrer la dose efficace la plus faible.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide, sans être coupés ni croqués.

Dose oubliée

Le patient qui oublie une ou plusieurs doses de Teva-Diclofenac-K ne doit pas augmenter la dose 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 immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

Symptômes

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

Mesures thérapeutiques

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le diclofénac, substance active de Teva-Diclofenac-K (diclofénac potassique), est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doté de propriétés analgésiques. Le diclofénac inhibe la synthèse des prostaglandines en agissant sur les synthétases des prostaglandines. Cet effet inhibiteur pourrait expliquer, en partie, son mode d'action. On le considère comme un analgésique à action périphérique.

Les comprimés de diclofénac potassique ont un début d'action rapide, ce qui les rend particulièrement appropriés dans le traitement des états inflammatoires accompagnés de douleur aiguë.

Pharmacodynamie

Les effets de Teva-Diclofenac-K 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'être humain, le diclofénac peut être décelé dans le plasma au cours des 10 minutes suivant l'administration orale de comprimés de diclofénac potassique. Son absorption est presque complète. L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques est proportionnelle à la dose. Un comprimé à 50 mg donne une concentration plasmatique maximale moyenne de 3,8 µmol/L, 20 à 60 minutes après l'administration. La quantité de diclofénac absorbée à la suite de la prise d'un comprimé de diclofénac potassique est la même que celle obtenue avec un comprimé entérosoluble équivalent de diclofénac sodique. Vu que le diclofénac subit un métabolisme de premier passage important, seule la moitié de la dose orale administrée est distribuée dans l'organisme. Le taux et l'étendue de l'absorption du diclofénac sont modifiés (légèrement retardés) — mais pas de façon significative — lorsque les comprimés de diclofénac potassique sont pris avec de la nourriture. L'administration de 50 mg de diclofénac potassique 3 fois par jour, pendant 8 jours n'a pas entraîné d'accumulation du médicament dans le plasma.

Distribution : Le diclofénac sodique se lie fortement (99 %) à l'albumine sérique. Le volume apparent de distribution est de 0,12 à 0,17 L/kg. Des études menées chez des patients arthritiques présentant un d'épanchements articulaires ont montré que le diclofénac, administré en une dose unique (orale ou intramusculaire), se distribue dans le liquide synovial, où le t_{max} est atteint 2 à 4 heures après le t_{max} plasmatique. Au bout de 4 à 6 heures après l'administration, la concentration du médicament dans le liquide synovial dépasse la concentration plasmatique et peut demeurer ainsi jusqu'à 12 heures durant. La demi-vie d'élimination observée dans le liquide synovial est au moins 3 fois plus élevée que celle observée dans le plasma.

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

Biotransformation : Le sel potassique contenu dans le diclofénac potassique produit le même anion organique actif que celui produit par le sel sodique contenu dans les comprimés entérosolubles de diclofénac sodique. Par conséquent, le sort de l'anion libéré dans l'organisme est le même avec les deux médicaments.

Le diclofénac est métabolisé par hydroxylations uniques et multiples ainsi que par méthylation, ce qui le transforme en dérivés 3'-, 4'- et 5-hydroxylé, 4',5-dihydroxylé ainsi qu'en un dérivé 3'-hydroxy-4'-méthoxy du diclofénac. Ces métabolites phénoliques sont à toutes fins utiles inactifs et, tout comme la molécule mère, ils sont conjugués en glucuronides.

Excrétion : La clairance plasmatique du diclofénac est de 263 ± 56 mL/min. Après administration de diclofénac par voie orale, la demi-vie terminale moyenne dans le plasma est de 1,8 heure. Chez l'être humain, environ 60 % du médicament et de ses métabolites est éliminé dans l'urine. Le reste est éliminé par la bile, dans les selles. On retrouve environ 1 % de la dose sous forme inchangée dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

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

Pédiatrie : L'emploi de Teva-Diclofenac-K est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 16 ans (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Gériatrie : On n'a remarqué aucune différence significative liée à l'âge quant à l'absorption, au métabolisme ou à l'excrétion du diclofénac.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les flacons à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés Teva-Diclofenac-K (diclofénac potassique) à 50 mg :

Chaque comprimé pelliculé brun-rougeâtre, rond et biconvexe porte l'inscription N sur un côté et **50** sur l'autre.

Le comprimé à 50 mg renferme les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, phosphate de calcium, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

La pellicule d'enrobage renferme les substances suivantes : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, oxyde de fer jaune synthétique, oxyde de fer rouge synthétique, polydextrose, polyéthylène glycol et triacétine.

Offerts en flacons de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

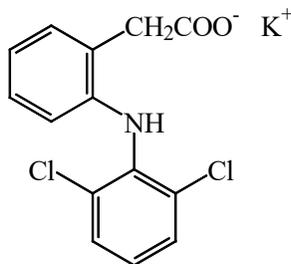
Dénomination commune : Diclofénac potassique

Dénomination systématique : [*o*-(2,6-Dichloroanilino)-phényl]acétate de potassium

Formule moléculaire : $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$

Masse moléculaire : 334,25 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le diclofénac potassique se présente sous forme de poudre cristalline inodore jaunâtre ou beige. À 25° C, le diclofénac potassique est soluble dans l'eau dans une proportion de 5 % (pH 7,7). Il est pratiquement insoluble en solutions aqueuses légèrement acides.

ESSAIS CLINIQUES

Étude comparative de biodisponibilité

Les paramètres pharmacocinétiques mesurés au cours d'une étude comparative croisée à deux variables indépendantes portant sur l'administration d'une dose unique de deux formulations de comprimés de diclofénac potassique — Teva-Diclofenac-K de 50 mg et Voltaren Rapide® de 50 mg — à des sujets non à jeun sont présentés dans le tableau ci-après.

Diclofénac potassique (2 x 50 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Teva-Diclofenac-K*	Voltaren Rapide®†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (IC _{90%})
ASC _T (ng•h/mL)	1692 1 716 (18)	1661 1691 (19)	102	96 % – 106 %
ASC _I (ng•h/mL)	1720 1 746 (19)	1 211 1750 (19)	100	95 % — 107 %
C _{max} (ng/mL)	999,2 1107 (47)	1072 1149 (37)	93	81 % — 106 %
t _{max} [§] (h)	1,85 (0,62)	1,84 (0,77)		
t _{1/2} [§] (h)	1,57 (0,54)	1,81 (0,88)		

* Comprimés Teva-Diclofenac-K de 50 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Voltaren Rapide® de 50 mg (Geigy Pharmaceuticals, Ciba Geigy, Canada) achetés au Canada.

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

Les essais cliniques avec répartition aléatoire portant sur le diclofénac potassique **n' étaient pas** conçus pour permettre la détection de différences quant aux effets indésirables cardiovasculaires durant le traitement prolongé.

Toutefois, des études d'observation de populations de grande envergure ainsi que des méta-analyses et des révisions systématiques de cas donnent à penser que le 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 suggèrent que le risque cardiovasculaire est associé à la dose de diclofénac administrée ainsi qu'à la durée du traitement, et qu'il est plus élevé chez les patients qui ont des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Des méta-analyses de nombreux essais cliniques à répartition aléatoire montrent que, par comparaison avec un placebo, le diclofénac est associé à un risque accru d'AVC, de décès d'origine cardiovasculaire et de décès toutes causes confondues. Des données indiquent également qu'il pourrait être associé à un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques plus élevé que celui auquel sont associés les autres AINS, en particulier s'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.

Bien que le diclofénac soit absorbé plus rapidement quand il est pris sous forme de sel potassique offert en comprimés à libération immédiate plutôt que de sel sodique offert en comprimés entérosolubles, le degré d'absorption des deux sels de diclofénac est comparable. Le degré d'absorption du diclofénac potassique reste équivalent, que cet agent soit administré avec un tampon phosphate ou un petit déjeuner riche en matières grasses et en protéines. Cependant, l'absorption est légèrement plus lente en présence d'aliments, entraînant l'obtention d'une plus faible concentration plasmatique maximale.

Plusieurs études cliniques contrôlées à double insu visaient à comparer l'innocuité et l'efficacité de diclofénac potassique et de l'AAS ou du naproxène dans le soulagement de la douleur secondaire à la chirurgie dentaire et à l'épisiotomie, et de la dysménorrhée.

On a comparé l'efficacité de diclofénac potassique et de l'AAS après l'extraction de molaires incluses. La prise de 50 mg de diclofénac potassique et de 650 mg d'AAS s'est révélée significativement plus efficace que celle du placebo dans le soulagement de la douleur consécutive à cette intervention. Durant une étude (04), l'emploi de diclofénac potassique à raison de 50 mg s'est également révélé significativement supérieur à celui de l'AAS à la dose de 650 mg quant au « soulagement total de la douleur après 8 heures », à la « somme des différences d'intensité de la douleur après 8 heures » et au temps écoulé avant qu'il faille reprendre une dose de ces agents.

Tableau 4 : Résumé des essais cliniques portant sur le soulagement de la douleur modérée ou intense liée à l'extraction d'une ou de plusieurs troisièmes molaires incluses (dents de sagesse).

N° de l'étude	Plan de l'étude	Patients	Durée du traitement	Traitement, dose/jour	Paramètres d'efficacité
02	Double insu, groupes parallèles	255	Jusqu'à 8 heures après l'administration	• diclofénac potassique, 50 mg • aspirine,	• soulagement total de la douleur après 8 et 4 heures

N° de l'étude	Plan de l'étude	Patients	Durée du traitement	Traitement, dose/jour	Paramètres d'efficacité
			du médicament à l'étude	650 mg • placebo	<ul style="list-style-type: none"> • soulagement de la douleur à chacune des évaluations menées de la première demi-heure à 8 heures après l'administration • sommes des différences d'intensité de la douleur • temps écoulé avant qu'il faille prendre une deuxième dose du médicament • évaluation globale par le patient
04	Double insu, groupes parallèles	208	Jusqu'à 8 heures après l'administration du médicament à l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • diclofénac potassique, 50 mg • aspirine, 650 mg • placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • soulagement total de la douleur après 8 et 4 heures • soulagement de la douleur à chacune des évaluations menées de la première demi-heure à 8 heures après l'administration • sommes des différences d'intensité de la douleur • temps écoulé avant qu'il faille prendre une deuxième dose du médicament • évaluation globale par le patient

L'innocuité et l'efficacité de Teva-Diclofenac-K dans le soulagement de la douleur consécutive à l'épisiotomie ont été mises au jour dans le cadre d'un essai portant sur l'administration de 50 mg de Teva-Diclofenac-K et de 650 mg d'AAS.

Les participantes admises avaient des antécédents de règles régulières caractérisées par la dysménorrhée; dans le cadre de deux essais à double insu et avec répartition aléatoire, elles ont reçu 50 mg de Teva-Diclofenac-K (dose d'attaque de 100 mg) ou 275 mg de naproxène (dose d'attaque de 550 mg), 3 fois par jour, durant 3 jours. Ces deux démarches se sont révélées efficaces dans le soulagement de la dysménorrhée modérée ou intense.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le diclofénac potassique contient le même ingrédient actif que le diclofénac sodique (le diclofénac) et les deux sels ont donc des profils pharmacologiques semblables. Le diclofénac est un dérivé de l'acide phényl-acétique dont les propriétés anti-inflammatoires, analgésiques ont été démontrées dans divers modèles pharmacologiques.

Effet anti-inflammatoire chez le rat

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

Préparation	Inhibition de l'œdème provoqué par	
	Carragénine (DE ₅₀ mg/kg) p. o. *	Kaolin (DE ₅₀ mg/kg) p. o. *
Diclofénac potassique (DE ₄₀)	3	--
Diclofénac sodique (DE ₅₀)	2, 0	1, 2

* déterminée par interpolation graphique de 3 doses ou plus.

Effets analgésiques chez la souris et le rat

L'effet antinociceptif du diclofénac a été évalué par des tests conventionnels. En voici les résultats :

	Puissance analgésique		
Préparation	Test de contorsions au phényl- pbenzoquinone souris [DE ₅₀ mg/kg (15 min) p. o.]	Test à l'acide acétique rat (DE ₅₀ mg/kg p. o.)	Test à l'acide étacrynique rat (DE ₅₀ mg/kg p. o.)
Diclofénac potassique (DE ₄₀)	0,3	--	--
Diclofénac sodique (DE ₅₀)	4,3	2,5	1,4

Effet inhibiteur des prostaglandines

Il existe une corrélation étroite entre certaines réactions fébriles et l'augmentation du taux des prostaglandines dans le cerveau. Le diclofénac (0,5 $\mu\text{g/mL}$) diminue la formation de prostaglandines E₂. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines *in vitro* (IC₅₀ $\mu\text{M/L}$) est de 1,6.

Adhésion des plaquettes

Chez le lapin, l'administration d'une dose de 15 $\mu\text{g/mL}$ 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. À une dose de 10 mg/kg p. o., le diclofénac protège les lapins contre l'action létale de la thrombokine, sans provoquer d'effet délétère.

Tolérance gastro-intestinale

Chez les rats, l'administration par voie orale de doses de 5 mg/kg de diclofénac sodique et de diclofénac potassique pendant 10 jours a entraîné des pertes sanguines cumulatives de 360 μL et 410 μL respectivement, telles que mesurées par l'administration d'érythrocytes marqués au Cr⁵¹.

TOXICOLOGIE

Puisque le même ingrédient actif (le diclofénac) est absorbé des sels de potassium et de sodium, la toxicité relevée avec le diclofénac sodique est représentative de la toxicité systémique du diclofénac potassique.

Toxicité aiguë

Espèces	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg	Intervalle de confiance à 95% (mg/kg)
Souris	p.o.	389	197 - 595

	i.v.	133	126 – 140
Rat	p.o.	173	133 – 213
	i.v.	106	80 – 132
Cobaye	p.o.	1110	950 – 1270
	i.v.	127	123 – 132
Lapin	p.o.	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

Espèces	Durée d'administration	DOSE QUOTIDIENNE mg/kg p. o.		
		Aucun signe d'intoxication	Signes réversibles de toxicité, surtout g.i.	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 dose élevée) à 98 semaines (groupes doses intermédiaire et faible). En raison du taux élevé de mortalité lié à la dose, on a arrêté l'administration de la dose élevée après 59 semaines. Le taux élevé de mortalité était dû à des ulcérations graves du tractus gastro-intestinal (proportionnelles à la dose) accompagnées d'ulcères perforés conduisant à une péritonite et à ses séquelles. L'augmentation du poids et la consommation de nourriture étaient semblables dans les groupes traités et le groupe témoin. Dans les groupes qui recevaient la dose élevée et la dose intermédiaire, les examens hématologiques ont révélé une leucocytose neutrophile et de l'anémie, plus particulièrement chez les femelles à la 52^e et 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 plasmiques des ganglions mésentériques, foyers d'hyperplasie hépatocytaire, atrophie de la corticosurrénale et prostatite. On n'a pas

remarqué d'incidence accrue des tumeurs dans les groupes traités, par comparaison au groupe témoin.

On a administré du diclofénac sodique 1 fois par jour sous forme de capsules de gélatine à des babouins (espèce *Papio*) à raison de 0, 5, 15 mg/kg (dose ramenée à 10 mg/kg le 254^e jour) et de 50 mg/kg/jour (dose ramenée à 30 mg/kg le 38^e jour) pendant 52 semaines. À toutes les doses administrées, le diclofénac a produit l'ulcération du tube digestif. Dans le groupe recevant la plus faible dose, l'ulcération se limitait au côlon, mais elle touchait également l'estomac et l'intestin grêle dans les 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 sur la reproduction

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

Souris et rats : 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).

Lapins : Les femelles gravides recevant des doses orales de 5 ou 10 mg/jour durant toute la période de gestation ont présenté une augmentation des taux de

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

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

Mutagenèse

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

Carcinogénèse

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

Dans une étude de 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 entraîné une durée de vie écourtée, en particulier chez les mâles, résultant d'une ulcération ou d'une perforation de l'intestin grêle (ou des deux), ce qui a empêché de faire une évaluation. La sensibilité connue des rongeurs aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui se traduit par un taux de mortalité élevé à des doses proches de la dose thérapeutique, est considérée comme spécifique

aux rongeurs. Le diclofénac sodique n' a pas eu d' effet carcinogène chez les souris observées dans le cadre de cette étude.

RÉFÉRENCES

1. Andrade D, Gutierrez-Mendez G, Garcia-Miranda R. Clinical response of ankle sprains to diclofenac potassium and naproxen sodium. *Invest Med Int* 1984;11(2):30-134.
2. Bahamonde LA, Saavedra H. Comparison of the analgesic and anti-inflammatory effects of diclofenac potassium versus piroxicam versus placebo in ankle sprain patients. *J Intl Med Res* 1990;18:104-111.
3. Bakshi R, Jacobs LD, Lehnert S, Picha B, Reuther J. A double-blind placebo-controlled trial comparing the analgesic efficacy of two formulations of diclofenac in postoperative dental pain. *Curr Ther Res* 1992;52(3):435-442.
4. Moran M. An observer-blind comparison of diclofenac potassium, piroxicam and placebo in the treatment of ankle sprains. *Curr Med Res Opin* 1990;12:268-274.
5. Villasenor FJM. Treatment of primary dysmenorrhoea with diclofenac potassium. *Invest Med Int* 1984;11(1):49-52.
6. Information Letter, Health Protection Branch. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. DD-33; August 21, 1985.
7. Health Canada GUIDANCE DOCUMENT: Basic Product Monograph Information for Nonsteroidal; Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Effective date: November 23, 2006
8. Monographie de produit de Voltaren Rapide® (diclofénac potassique). Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Dorval (Québec). Date de révision : 21 octobre 2021. Numéro de contrôle : 253458.
9. Two-way crossover bioequivalence study of Teva-Diclofenac-K and Voltaren Rapide® (diclofenac potassium) 50 mg tablets in fed volunteers. 25 juin 1997. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTeva-Diclofenac-K
(diclofénac potassique)

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 Teva-Diclofenac-K 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 Teva-Diclofenac-K. 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 Teva-Diclofenac-K pour le traitement pour le traitement de courte durée de la douleur aiguë légère, modérée ou intense pouvant être accompagnée d'enflure (inflammation) dans les cas suivants : entorse, extraction de dents, épisiotomie (incision visant à agrandir l'ouverture du vagin tout juste avant l'accouchement) et dysménorrhée (règles douloureuses).

Les effets de ce médicament :

Teva-Diclofenac-K (diclofénac potassique) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui aide 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), Teva-Diclofenac-K ne peut **pas** guérir votre maladie ni l'empêcher de s'aggraver. Toutefois, aussi longtemps que vous continuez de le prendre, 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 Teva-Diclofenac-K dans les cas suivants :

- pontage du cœur (prévu ou récent);
- insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- hémorragie au cerveau ou autres troubles hémorragiques;
- grossesse en cours et en fin de grossesse (28 semaines et 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 Teva-

Diclofenac-K;

- ulcère (actif);
- saignement ou perforation (en cours) au niveau de l'estomac ou de l'intestin;
- maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique);
- maladie du foie (active ou grave);
- maladie des reins (grave ou s'aggravant);
- taux élevé de potassium dans le sang.

Les patients ayant pris un médicament de la même classe que Teva-Diclofenac-K après avoir subi un type de chirurgie cardiaque [pontage aorto-coronarien (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 Teva-Diclofenac-K, car son innocuité et son efficacité **n'ont pas** été établies chez cette population.

L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient actif de Teva-Diclofenac-K est le diclofénac potassique.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chaque comprimé Teva-Diclofenac-K renferme les ingrédients inactifs suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, phosphate de calcium, povidone, dioxyde de silicium et stéarate de magnésium.

La pellicule d'enrobage renferme les substances suivantes : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, oxyde de fer jaune synthétique, oxyde de fer rouge synthétique, polydextrose, polyéthylène glycol et triacétine.

La forme pharmaceutique est :

Teva-Diclofenac-K à 50 mg est offert sous forme de comprimés biconvexes ronds de couleur brune tirant sur le rouge.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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 Teva-Diclofenac-K :

- 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
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Hyperlipidémie
- Tabagisme

Afin que le risque d'effets indésirables sur le cœur et les vaisseaux sanguins demeure le plus faible possible, il est important que vous preniez la plus petite dose permettant de réduire la douleur ou l'enflure, et que votre traitement soit le plus court possible.

L'emploi d'AINS, tel Teva-Diclofenac-K, peut causer une augmentation de la tension artérielle et/ou une aggravation de l'insuffisance cardiaque.

L'emploi d'AINS, tel Teva-Diclofenac-K, peut causer des problèmes gastro-intestinaux (comme des ulcères, une perforation, une obstruction ou des saignements).

Grossesse :

NE PRENEZ PAS Teva-Diclofenac-K si vous êtes enceinte et en fin de grossesse (28 semaines et plus).

Si vous êtes enceinte et aux premiers stades de la grossesse (moins de 28 semaines), prenez Teva-Diclofenac-K **uniquement** si votre médecin vous le prescrit. Les médicaments comme Teva-Diclofenac-K peuvent être nocifs pour vous et votre bébé. Si jamais votre médecin vous prescrit Teva-Diclofenac-K pendant cette période, il devra surveiller de près votre état de santé et celui de votre bébé (y compris la quantité de liquide amniotique).

Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser ce médicament 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 congestive, une cardiopathie ischémique avérée ou une maladie artérielle périphérique), l'administration de Teva-Diclofenac-K étant déconseillée dans ces cas.
- Facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (voir ci-dessus), p. ex. hypertension, taux de lipides sanguins (cholestérol ou triglycérides) anormalement élevés, diabète ou tabagisme.
- Diabète ou diète à faible teneur en sucre
- Athérosclérose
- Mauvaise circulation aux membres

- Maladie des reins 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, ténoxycam, 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
- Tout autre problème de santé comme l'alcoolisme
- Tout effet indésirable lié à l'emploi d'autres médicaments contre l'arthrite, les rhumatismes ou les douleurs articulaires que vous avez déjà pris
- Antécédents de malaises gastriques
- Régime alimentaire spécial, p. ex. diète hyposodique (réduite en sel)

Consultez également votre médecin avant de prendre ce médicament si vous êtes enceinte, prévoyez une grossesse ou devenez enceinte pendant la prise de Teva-Diclofenac-K.

Pendant la prise de ce médicament :

- Avisez votre médecin, votre dentiste, votre pharmacien ou tout autre professionnel de la santé que vous prenez ce médicament, 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 ce médicament, car cela pourrait causer des problèmes d'estomac.
- La fertilité peut diminuer pendant un traitement par Teva-Diclofenac-K. Son emploi n'est pas recommandé chez les femmes qui veulent devenir enceinte. La femme qui a de la difficulté à concevoir devrait envisager de cesser la prise de ces médicaments.
- Si vous avez une maladie cardiovasculaire ou présentez des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, votre médecin vérifiera périodiquement si vous pouvez poursuivre le traitement par Teva-Diclofenac-K.
- Votre médecin surveillera le fonctionnement de vos reins et de votre foie, ainsi que votre nombre de cellules sanguines afin de décider s'il est nécessaire ou non de cesser votre traitement par Teva-Diclofenac-K.

Si vous éprouvez des signes ou symptômes de trouble cardiaque ou vasculaire (douleur à la poitrine, essoufflement, faiblesse, difficulté à parler) pendant le traitement par Teva-Diclofenac-K, communiquez immédiatement avec votre médecin, peu importe le

moment où ceux-ci se présentent.

L'emploi prolongé de Teva-Diclofenac-K peut vous exposer à un risque accru de crise cardiaque ou d'AVC.

Réactions cutanées graves : L' utilisation de certains AINS, tels que Teva-Diclofenac-K, a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves ou à risque mortel, dont :

- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS);
- syndrome de Stevens-Johnson;
- nécrolyse épidermique toxique;
- dermatite exfoliatrice;
- érythème polymorphe.

Le risque de réaction cutanée grave semble plus élevé au cours du premier mois de traitement. Pour de plus amples renseignements sur ces réactions et d' autres effets secondaires graves, consultez le tableau Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre ci-dessous.

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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
 - o Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline
- Antihypertenseurs
 - o Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)
p. ex. énalapril, lisinopril, périndopril, ramipril
 - o Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)
p. ex. candésartan, irbesartan, losartan, valsartan
 - o 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 le traitement de certaines formes de cancer ou l'arthrite)
- Hypoglycémifiants oraux (médicaments contre le diabète, comme la metformine)
- Phénytoïne (médicament utilisé pour le traitement des crises d'épilepsie)
- Probenécide
- Antibactériens de la classe des quinolones (médicaments utilisés pour lutter contre les infections)
- Rifampine (antibiotique employé pour traiter les infections bactériennes)
- Sulfinpyrazone (médicament employé pour traiter la goutte)
- Tacrolimus (médicament surtout employé par des patients qui ont reçu une greffe d'organe)
- Triméthoprime (médicament employé pour prévenir ou traiter des infections des voies urinaires)
- Voriconazole (médicament employé pour traiter les infections fongiques)

Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une faible dose d'AAS (acide acétylsalicylique) comme traitement anticoagulant pour diminuer votre risque d'avoir une crise cardiaque ou un AVC pendant votre traitement par Teva-Diclofenac-K. Ne prenez que la quantité d'AAS qui vous a été prescrite, car le risque de problèmes ou de lésions stomacales est plus élevé si vous prenez Teva-Diclofenac-K avec de l'AAS que si vous le prenez seul.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Type d'affection (groupe d'âge)	Dose habituelle	Dose maximale (par jour)	Durée maximale du traitement
Douleur et enflure	50 mg aux 6 à 8 heures (au besoin)	150 mg	Une semaine
Dysménorrhée (crampes menstruelles)	Dose initiale de 50 mg ou (au besoin) de 100 mg, suivie d'une dose de 50 mg toutes les 6 à 8 heures après la première dose (au	100 mg La dose peut être portée à 200 mg le premier jour.	Au besoin

	besoin).		
--	----------	--	--

Prenez Teva-Diclofenac-K 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 Teva-Diclofenac-K, 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 ce médicament ne vous apporte pas un soulagement satisfaisant, parlez-en à votre médecin avant de cesser de le prendre.

Ce médicament n'a été prescrit qu'à vous seul. N'en donnez à PERSONNE d'autre même si ses symptômes s'apparentent aux vôtres, car ce médicament pourrait lui nuire.

Les patients de moins de 16 ans ne doivent pas utiliser Teva-Diclofenac-K, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population.

Pour réduire le risque de maux d'estomac, vous devez prendre les comprimés Teva-Diclofenac-K immédiatement avec un repas ou de la nourriture.

Teva-Diclofenac-K : Les comprimés Teva-Diclofenac-K sont des comprimés à libération immédiate qu'il faut avaler entiers avec du liquide, sans les couper, ni les croquer.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une ou plusieurs doses de Teva-Diclofenac-K (diclofénac potassique), n'augmentez pas la dose suivante pour compenser la ou les doses omises. Prenez le prochain comprimé à l'heure prévue, en reprenant l'horaire d'administration prescrit.

Surdosage :

Si vous-même ou une personne dont vous prenez soin avez pris accidentellement une dose de Teva-Diclofenac-K plus élevée que prescrite, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Teva-Diclofenac-K peut provoquer des effets secondaires, particulièrement si son 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.

Teva-Diclofenac-K peut 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 Teva-Diclofenac-K, **ÉVITEZ** de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie.

Teva-Diclofenac-K peut 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 MESURES À PRENDRE		
Symptôme/effet	CESSEZ de prendre Teva-Diclofenac-K et obtenez des soins médicaux d'urgence IMMÉDIATEMENT	CESSEZ de prendre Teva-Diclofenac-K et consultez votre médecin ou pharmacien
Selles sanguinolentes ou noirâtres (goudronneuses), vomissements de sang	✓	
Saignements spontanés ou ecchymoses (des bleus) (signes de thrombocytopénie)	✓	
Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou impression de serrement dans la poitrine	✓	
Éruption cutanée, urticaire, enflure ou démangeaisons	✓	
Éruption cutanée accompagnée d'exfoliation et de desquamation (signes de dermatite exfoliative)	✓	
Plaques cutanées violettes (signes de purpura ou de purpura d'Henoch-Schönlein, s'il s'agit d'une réaction allergique)	✓	
Vue brouillée ou autres troubles de la	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE		
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 et de la gorge, 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		✓
Maux de tête, raideur de la nuque, fièvre, nausées, vomissements (signes de méningite aseptique)		✓
Confusion ou dépression		✓
Étourdissements, faiblesses		✓
Troubles de l'audition		✓
Douleur ou inconfort dans la partie supérieure droite de l'abdomen		✓
RARES		
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE		
lymphatiques, impression d'avoir la grippe, ampoules et desquamation de la peau pouvant d'abord apparaître dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux et des organes génitaux puis s'étendre à d'autres parties du corps, enflure du visage et/ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne au niveau de la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine émise ou urine foncée		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Teva-Diclofenac-K, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

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.

Gardez hors de la portée et de la vue 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

Pour en savoir plus sur Teva-Diclofenac-K :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les présents renseignements pour le consommateur. 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 (<http://www.tevacanada.com>), ou peut être obtenu de l'une des manières suivantes :
 - par téléphone : 1-800-268-4127 poste. 3;
 - par courriel : druginfo@tevacanada.com; ou
 - par télécopieur : 1-416-335-4472.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 18 janvier 2022