

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr pms-DICLOFENAC

Solution de diclofénac sodique

Solution, 1,5% p/p, Topique

Code ATC : M02AA15

Anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS)

PHARMASCIENCE INC
6111 Royalmount Ave., Suite 100
Montréal, Québec

H4P2T4

Date d'approbation initiale :
24 septembre 2010

Date de révision :
12 juillet 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 261768

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 Mises en garde et précautions importantes	06/2022
7 Mises en garde et précautions	06/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	18
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.3	Interaction médicament-comportement	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	20
9.5	Interactions médicament-aliment.....	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	22
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	22
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
10.1	Mode d'action	22
10.2	Pharmacodynamie.....	22
10.3	Pharmacocinétique.....	22
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	24
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		25
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	25
14	ESSAIS CLINIQUES.....	25
14.1	Essais cliniques par indication	25
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-DICLOFENAC (solution de diclofénac sodique) est indiqué pour le traitement des symptômes associés à l'arthrose du (des) genou(x) seulement, pour un régime de traitement d'une durée ne dépassant pas plus de trois mois, qu'il soit continu ou intermittent.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, pms-DICLOFENAC est contre-indiqué pour la population pédiatrique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

pms-DICLOFENAC (diclofénac sodique solution) est contre-indiqué chez/dans :

- Le contexte péri-opératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que pms-DICLOFENAC 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 incidence accrue d'événements cardiovasculaires ou thrombo-emboliques, des infections chirurgicales profondes et des complications de plaie sternale.
- Les patients qui sont hypersensibles à ce médicament ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à n'importe lequel de ses composants ou excipients. Pour une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#). Le potentiel d'une réaction croisée entre différents AINS doit toujours être considéré.
- Les patientes enceintes (quel que soit le trimestre).
- Les patientes qui allaitent, car l'innocuité du diclofénac sodique solution n'a pas été établie dans ce groupe.
- Les patients pédiatriques de moins de 18 ans car l'innocuité du diclofénac sodique solution n'a pas été établie dans ce groupe.
- Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère incontrôlée.
- Les patients ayant un ulcère peptique actif, un antécédent d'ulcère récurrent ou une maladie inflammatoire active du système gastro-intestinal.

- Les patients présentant un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'acide acétyle salicylique (AAS) (rhinosinusite, urticaire/angio-oedème, polypose nasale et asthme), chez lesquels l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'AAS ou par d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes fatales sont survenues chez de tels patients. De plus, les individus avec des problèmes médicaux décrits ci-dessus risquent de subir des réactions graves même s'ils ont pris des AINS dans le passé sans éprouver d'effets indésirables. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Sensibilité/Résistance.
- Les patients présentant une insuffisance hépatique notable ou une hépatopathie évolutive.
- Les patients présentant une insuffisance ou une détérioration grave de la fonction rénale (clairance de la créatinine <30 mL/min). Les individus présentant une atteinte rénale moins marquée risquent de voir leur fonction rénale se détériorer lorsqu'ils prennent des AINS, et doivent être surveillés. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Rénal.
- Hyperkaliémie connue. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Rénal.
- Les patients utilisant d'autres AINS en raison de l'absence de données démontrant une synergie médicamenteuse favorable et du risque additionnel d'effets indésirables.
- Les patients utilisant un régime thérapeutique dont la durée dépasse 3 mois, car l'innocuité du diclofénac sodique solution à long terme n'est pas connue.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mise en garde et précautions

- **Risque d'événements cardiovasculaires indésirables : cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive [de classe II à IV selon la New York Heart Association (NYHA)] :**

pms-DICLOFENAC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit du pms-DICLOFENAC à un patient atteint de cardiopathie ischémique (y compris, mais de façon NON limitative, l'infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine), d'une maladie cérébrovasculaire (y compris mais de façon NON limitative, l'accident vasculaire cérébral, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques transitoires et/ou l'amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (classe II à IV de la NYHA).

pms-DICLOFENAC, en tant qu'AINS, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'augmentation de la pression artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive.

Par conséquent, la prudence est recommandée au moment de la prescription du pms-DICLOFENAC. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaires.

- **Risque d'événements gastro-intestinaux indésirables :**
L'utilisation d'AINS, tel que pms-DICLOFENAC, est associée à une incidence accrue d'événements gastro-intestinaux indésirables (comme l'ulcération, le saignement, la perforation et l'obstruction du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Gastro-intestinal.
- **Risque lors de la grossesse :**
pms-DICLOFENAC est CONTRE-INDIQUÉ chez les femmes enceintes (quel que soit le trimestre). Voir [2 CONTRE-INDICATION](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Pour les patients de plus de 65 ans et frêles ou affaiblis, voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).
- Étant donné que l'innocuité du diclofénac sodique solution à long terme n'est pas connue, pms-DICLOFENAC est indiqué pour un traitement d'une durée ne dépassant pas plus de trois mois, qu'il soit continu ou intermittent.
- La thérapie par pms-DICLOFENAC devrait être interrompue si le site d'application montre des signes de réactions cutanées significatives, y compris de l'enflure, de l'urticaire ou une éruption vésico-bulleuse.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Tableau 1 - Posologie et mode d'administration de la solution de diclofénac sodique 1,5 % p/p)

État pathologique	Population (groupe d'âge)	Posologie	Voie d'administration	Durée de traitement maximale
Arthrose du genou	Adultes (≥ 18 ans)	50 gouttes par genou, 3 fois par jour <u>ou</u> 40 gouttes par genou, 4 fois par jour	Topique	3 mois

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, pms-DICLOFENAC est contre-indiqué pour la population pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les patients âgés de plus de 65 ans, et les patients frêles ou affaiblis sont les plus susceptibles à une variété de réactions indésirables aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); l'incidence de ces réactions indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients sont moins tolérants à l'ulcération et au saignement. La plupart des rapports d'événement gastro-intestinaux fatals proviennent de cette population. Les patients plus âgés sont aussi à risque d'ulcération et de saignement du bas de l'œsophage. Pour de tels patients, il faut considérer donner une dose de départ plus faible que celle habituellement recommandée, et un ajustement individuel lorsque nécessaire, sous une surveillance étroite. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Rénal.

4.4 Administration

pms-DICLOFENAC est conçu pour un **usage externe seulement**. Tout contact avec les yeux ou les muqueuses doit être évité.

pms-DICLOFENAC doit être appliqué sur une peau propre et sèche, et ne doit pas être utilisé sous des bandages ou des pansements.

pms-DICLOFENAC doit être versé dans la main ou directement sur le genou, et doit être étalé de façon uniforme sur le devant, l'arrière et les côtés du genou.

Le traitement par pms-DICLOFENAC n'a aucun lien avec l'apport alimentaire.

La durée de traitement par pms-DICLOFENAC ne doit pas excéder 3 mois, que ce soit de façon continue ou intermittente.

4.5 Dose oubliée

Si une ou plusieurs doses sont oubliées, appliquer la prochaine dose au moment prévu. Deux doses de pms-DICLOFENAC ne doivent pas être prises pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

En cas d'ingestion de pms-DICLOFENAC (solution de diclofénac sodique 1,5% p/p dans 45% de diméthylsulfoxyde), il n'y a pas d'antidote spécifique. Une bouteille entière de 60 mL de pms-DICLOFENAC contient environ 960 mg de diclofénac sodique. L'absorption systémique devrait être évitée le plus tôt possible en provoquant le vomissement, un lavage gastrique ou un traitement avec du charbon activé. Un traitement d'appoint et symptomatique devrait être donné pour des complications comme l'hypotension, l'insuffisance rénale, les convulsions, l'irritation gastro-intestinale et la dépression respiratoire. Des mesures visant à accélérer l'élimination (p.ex., diurèse forcée, hémoperfusion et dialyse) peuvent être envisagées, mais peuvent être d'une utilité limitée en raison de la forte liaison protéinique du diclofénac sodique et de l'étendue de son métabolisme.

Une bouteille de 60 mL de pms-DICLOFENAC contient environ 29 g de diméthylsulfoxyde (DMSO), bien en-dessous du taux toxique (la DL₅₀ orale du DMSO chez les singes est de > 4 g/kg alors que la DL₅₀ dermique chez les singes est de >11 g/kg). La toxicité aiguë par l'inhalation de concentrations élevées de vapeurs de DMSO due à l'utilisation ou l'abus de pms-DICLOFENAC est peu probable. Si une telle exposition survient, elle pourrait entraîner une irritation des membranes muqueuses du tractus respiratoire supérieur, une respiration sifflante, des nausées ou des vomissements. Le traitement comprend l'administration d'oxygène ou d'autres mesures symptomatiques si nécessaire.

Dans le cas de l'application topique d'une dose excessive, laver la zone avec de l'eau et du savon le plus rapidement possible. Une irritation locale peut survenir. Le traitement comprend des mesures symptomatiques si nécessaire.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2- Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Solution diclofénac sodique 1,5 % p/p	diméthylsulfoxyde, éthanol, glycérine et propylène glycol dans de l'eau purifiée

pms-DICLOFENAC est un liquide clair et inodore, fournie en flacons de polyéthylène de basse densité de 15, 30 et 60 mL et en flacons de polyéthylène de haute densité de 15, 30, 60 et 120 mL, tous munis d'un bouchon compte-gouttes de plastique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir [3 « ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES »](#).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

pms-DICLOFENAC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardio-vasculaires indésirables (tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou les événements thrombotiques) qui peuvent causer la mort. Des études par observation auprès de vastes populations, des méta-analyses et des examens systématiques suggèrent un risque accru d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, également lié à la prise de diclofénac. Le risque peut augmenter avec la dose et la durée de l'exposition. Les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires ou présentant des facteurs de risque pour les maladies cardio-vasculaires peuvent être exposés à un risque plus élevé.

La prudence est de mise lorsque l'on prescrit du pms-DICLOFENAC 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 sucré
- Insuffisance cardiaque congestive (de classe I selon la NYHA)
- Maladie coronarienne (athérosclérose)
- Maladie artérielle périphérique
- Tabagisme
- Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/sec

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

L'utilisation d'AINS, tel que pms-DICLOFENAC, peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive par un mécanisme réguler par la fonction rénale.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression avec l'emploi de pms-DICLOFENAC. Si des patients ressentent de tels effets secondaires, ils devraient faire preuve de prudence dans la conduite d'activités exigeant de la vigilance.

Considérations peri-opératoire

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Gastro-intestinal

Lors des études cliniques, LA solution de diclofénac sodique n'a pas été associée à une toxicité gastro-intestinale sérieuse, telle que l'ulcère peptique, la perforation et le saignement gastro-intestinal fréquemment associés aux AINS.

Une toxicité gastro-intestinale sérieuse, telle qu'un ulcère peptique, une perforation et un saignement gastro-intestinal, parfois grave et quelquefois mortelle, peut survenir à tout moment, avec ou sans symptômes, chez les patients traités avec des AINS, y compris le diclofénac sodique.

Les symptômes gastro-intestinaux tels que la dyspepsie, sont communs et se développent généralement au début de la thérapie. Les professionnels de la santé devraient rester vigilants pour les signes et symptômes d'ulcération et de saignement chez les patients traités avec des AINS, même en absence des symptômes antérieurs du tractus gastro-intestinal.

Chez les patients observés durant les essais cliniques de AINS administrés par voie orale, des ulcères symptomatiques du système gastro-intestinal supérieur, des hémorragies importantes ou des perforations apparaissent chez environ 1% des patients traités pendant 3 à 6 mois, et chez environ 2 à 4% des patients traités pendant une année. L'incidence de ces complications est reliée à la dose, à un antécédent de maladie ulcéreuse connue et à l'âge avancé.

pms-DICLOFENAC doit être administré sous surveillance médicale étroite chez les patients avec un antécédent d'ulcère du tractus gastro-intestinal ou de maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal, telle qu'une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn. Dans ce cas, les professionnels de la santé doivent évaluer les bienfaits du traitement par rapport aux risques possibles. Les patients doivent être informés des signes et/ou des symptômes de toxicité gastro-intestinale sérieuse et des instructions doivent leur être données afin qu'ils contactent immédiatement un professionnel de la santé s'ils ressentent une dyspepsie persistante ou d'autres symptômes ou signes suggérant une ulcération gastro-intestinale ou des saignements.

Du fait que les ulcérations sérieuses du tractus gastro-intestinal et les saignements peuvent apparaître sans symptômes préalables, les professionnels de la santé doivent suivre leurs patients pour détecter les signes et les symptômes d'ulcération et de saignement, et doivent les informer de l'importance de ce suivi.

Si une ulcération est soupçonnée ou confirmée, ou si un saignement gastro-intestinal survient, pms-DICLOFENAC devrait être discontinué immédiatement, un traitement approprié devrait être entrepris et le patient devrait être gardé sous surveillance étroite.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a pu identifier un groupe de patients qui ne soit pas à risque de développer une ulcération et un saignement. Les facteurs de risque principaux sont des antécédents d'événements gastro-intestinaux sérieux et l'âge avancé. Des facteurs de risque possibles comprennent une infection par *Helicobacter pylori*, un excès de consommation d'alcool, le tabagisme, l'administration concomitante de stéroïdes oraux, d'anticoagulants et d'agents antiplaquettaire (y compris l'AAS) et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Il n'existe pas de preuves concluantes que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H₂ et/ou d'antiacides pourrait prévenir l'apparition d'effets secondaires gastro-intestinaux, ou permette la poursuite de la thérapie par pms-DICLOFENAC, si de telles réactions indésirables se manifestent ou quand elles se présentent.

Géno-urinaire

Certains AINSs sont connus pour provoquer des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), de l'hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent se manifester à tout moment après le début de la thérapie par un AINS. Certains cas sont devenus graves lors de traitement continu. Si des symptômes urinaires se manifestent, le traitement par pms-DICLOFENAC devrait être arrêté immédiatement pour obtenir un rétablissement. Ceci devrait être fait avant de réaliser n'importe quelle investigation ou traitement urologique.

Hématologique

Lors des études cliniques menées avec LA solution de diclofénac sodique, aucun compte d'hémoglobine, de leucocytes ou de plaquettes anormales n'a été observé.

L'effet de la solution de diclofénac sodique sur la fonction plaquettaire a été évalué chez 10 patients en bonne santé choisis de façon aléatoire pour participer à une sous-étude d'un essai pharmacocinétique à doses multiples, dans laquelle 40 gouttes de solution de diclofénac sodique ont été appliquées à chaque genou quatre fois par jour pendant 7 jours. À la suite du traitement de 7 jours par solution de diclofénac sodique, la variation moyenne en pourcentage de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, le collagène, l'épinéphrine et l'acide arachidonique était de 1,31 %, -0,19 %, 9,85 % et -0,95 %, respectivement. Ces résultats indiquent qu'il n'y avait aucun effet marqué sur l'agrégation plaquettaire après l'application d'une dose clinique maximale pendant 7 jours.

Le diclofénac sodique augmente le temps d'agrégation plaquettaire mais n'affecte pas le temps de saignement, le temps de thrombine plasmatique, le fibrinogène plasmatique, ou les facteurs V, et VII à XII. Des changements statistiquement significatifs dans les temps de prothrombine (PT) et de céphaline activée (PTT) ont été rapportés chez des volontaires en bonne santé. La moyenne des changements observés était inférieure à 1 seconde dans les deux cas, et leur importance clinique est peu probable. Les médicaments inhibant la biosynthèse de prostaglandines interfèrent à divers degrés avec la fonction plaquettaire; donc les patients qui pourraient être affectés par une telle action, comme ceux qui sont sous anticoagulants ou souffrant d'hémophilie ou d'un trouble plaquettaire, devraient être surveillés de près lorsque pms-DICLOFENAC est administré.

Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'utilisation de AINS sont rares, mais peuvent survenir avec des conséquences graves. Les patients traités par le diclofénac sodique à long terme devraient faire évaluer leur système hématopoïétique périodiquement.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme avec les autres AINS, y compris le pms-DICLOFENAC, des hausses limitées d'un ou de plusieurs tests d'enzymes hépatiques (AST, ALT, phosphatase alcaline) peuvent survenir chez une proportion allant jusqu'à 15% des patients. Ces anomalies peuvent progresser, peuvent rester essentiellement inchangées, ou peuvent être transitoires en thérapie continue. Des études de toxicité menées chez des animaux à l'aide de doses élevées de DMSO ont montré une hausse temporaire occasionnelle des tests de la fonction hépatique.

Au cours de deux essais cliniques avec solution de diclofénac sodique, on a observé une légère hausse de l'AST chez 4 des 117 (3,4%) patients utilisant la solution de diclofénac sodique, chez 2 des 109 (1,8%) patients recevant le contrôle-véhicule (ces deux solutions contenaient 45,5% de DMSO) et chez 1 des 110 (0,9%) patients utilisant le placebo. Une hausse légère de l'ALT a été observée chez 4 des 117 (3,4%) patients utilisant la solution de diclofénac sodique, chez 6 des 111 (5,4%) patients recevant le contrôle-véhicule et chez 2 des 108 (1,9%) patients utilisant le placebo. Dans la plupart des cas, l'augmentation était minimale et chez deux patients (l'un traité avec la solution de diclofénac sodique, l'autre traité par le contrôle-véhicule) l'augmentation était de 2,5 fois la normale.

Dans des rapports post-commercialisation de patients recevant le diclofénac, des cas d'hépatotoxicité provoquée par le médicament ont été signalés le premier mois et, dans certains cas, durant les deux premiers mois du traitement, mais l'hépatotoxicité peut survenir à tout moment durant le traitement. Un patient présentant des symptômes et/ou signes suggérant un dysfonctionnement hépatique, ou ayant reçu des résultats anormaux à un test hépatique, doit être évalué afin de trouver des indices du développement d'une réaction hépatique plus grave pendant qu'il est sous traitement avec pms-DICLOFENAC. La surveillance postcommercialisation a signalé des cas de réactions hépatiques graves, y compris une jaunisse, une hépatite fulminante avec et sans jaunisse, une nécrose hépatique et une insuffisance hépatique. Certains de ces cas ont abouti à des décès ou à des greffes hépatiques.

Les transaminases doivent être mesurées périodiquement chez les patients recevant du pms-DICLOFENAC parce qu'une hépatotoxicité grave peut survenir sans prodrome de symptômes révélateurs. Des réactions hépatiques graves peuvent survenir à tout moment durant le traitement par diclofénac. Bien que ces réactions soient rares, si des tests anormaux de la fonction hépatique persistent ou empirent, si des symptômes et signes cliniques compatibles avec une maladie hépatique apparaissent (par ex., une jaunisse), ou si des manifestations systémiques surviennent (par ex., éosinophilie, éruption cutanée, etc.), ce médicament doit être abandonné immédiatement.

Pour réduire la possibilité que les lésions hépatiques s'aggravent entre les mesures de transaminases, les patients doivent être informés des signes et symptômes précurseurs d'une hépatotoxicité (par ex., nausée, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, jaunisse, sensibilité du quadrant supérieur droit, et symptômes grippaux), et des mesures appropriées qu'ils doivent prendre si ces signes et symptômes apparaissent. L'utilisation du diclofénac est contre-indiquée chez les patients présentant une défaillance importante de la fonction hépatique ou une maladie hépatique active. S'il est nécessaire de prescrire ce médicament chez tous patients ayant des troubles hépatiques, cela doit se faire sous observation rigoureuse.

La prudence est de mise lorsque le diclofénac sodique est utilisé chez des patients atteints de porphyrie hépatique, en raison de la crise que le diclofénac sodique peut entraîner.

Immunitaire

Comme tous les autres AINS, le diclofénac sodique peut masquer les signes habituels d'une infection (c'est-à-dire la fièvre).

Méningite aseptique

On a observé dans de cas rares avec certains AINS des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou perte de conscience). Les patients avec des troubles auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) semblent prédisposés. Donc, le professionnel de la santé doit être vigilant au développement d'une telle complication chez ces patients.

Ophtalmologique

Des cas de vue brouillée et/ou de baisse de l'acuité visuelle ont été rapportés avec l'utilisation des AINS. Des changements de l'indice de réfraction et de l'opacité du cristallin ont été observés chez les animaux non primates avec l'administration chronique de diméthylsulfoxyde, à des doses excédant largement celles utilisées chez l'humain. Si des symptômes ophtalmologiques se développaient, pms-DICLOFENAC devrait être discontinué et un examen ophtalmologique devrait être fait.

Peau

pms-DICLOFENAC ne doit pas être appliqué sur une peau ouverte, écorchée ou infectée, et il ne doit pas être utilisé sous des pansements occlusifs. Éviter le contact avec les yeux ou les muqueuses. Les patients doivent être mis en garde contre une exposition prolongée au soleil afin de réduire l'incidence de la photosensibilité.

Réactions cutanées graves

Après la commercialisation de certains AINSs, comme pms-DICLOFENAC, leur utilisation a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, dont certaines d'issue fatales ou pouvant nuire à la santé du patient, tel que :

- éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS)
- syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)
- nécrolyse épidermique toxique (NET)
- dermatite exfoliative
- érythème polymorphe

Le risque de telles manifestations graves semble être plus élevé au début du traitement; dans la majorité des cas, l'apparition des symptômes s'est habituellement produite au cours du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'administration du médicament est interrompue et si un traitement approprié est instauré. Les patients doivent être avisés de cesser de prendre leur AINS dès l'apparition d'éruption cutanée, de lésions de la muqueuse ou de tout autre signe d'hypersensibilité et de contacter leur professionnel de la santé immédiatement afin d'obtenir une évaluation de la réaction et des directives concernant les mesures à prendre, y compris les autres traitements qui devront être possiblement interrompus.

Le syndrome de DRESS se manifeste généralement, mais pas exclusivement, sous forme de fièvre, d'éruption cutanée, de lymphadénopathie et/ou d'œdème du visage. D'autres manifestations cliniques

peuvent inclure l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite ou la myosite. Parfois, les symptômes du syndrome de DRESS peuvent ressembler à une infection virale aiguë, et de l'éosinophilie est souvent présente. Étant donné que la manifestation de ce trouble varie, d'autres organes qui ne sont pas mentionnés ici peuvent être concernés. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes même si les éruptions cutanées ne sont pas apparentes.

Rénal

Lors des études cliniques menées avec la solution de diclofénac sodique, l'augmentation de l'urée ou de la créatinine, ou autre signe de toxicité rénale n'ont pas été observés.

L'administration prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) aux animaux a donné lieu à une nécrose médullaire rénale et à d'autres anomalies pathologiques de la fonction rénale. Des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie et parfois, de syndrome néphrotique ont été signalés chez l'humain.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez les patients dont les affections prérénales provoquent une réduction du flux sanguin rénal ou du volume sanguin, là où les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de l'irrigation rénale. Chez ces patients, l'administration d'AINS peut provoquer une réduction liée à la dose de la formation de prostaglandines et peut précipiter une véritable décompensation rénale. Les patients qui présentent le plus grand risque sont ceux atteints d'un trouble de la fonction rénale, d'une insuffisance cardiaque, d'un trouble hépatique, ceux qui prennent des diurétiques, et les patients âgés. L'arrêt de la thérapie par AINS est généralement suivi du rétablissement de l'état pré-thérapeutique.

Le diclofénac sodique et ses métabolites sont éliminés principalement (60%) par les reins; donc, pms-DICLOFENAC devrait être utilisé avec grande précaution chez les patients présentant une fonction rénale perturbée. Dans ces cas, l'utilisation de doses plus faibles de pms-DICLOFENAC devrait être considérée, et les patients devraient être surveillés de près.

Équilibre hydro-électrolytique

Lors des études cliniques avec LA solution de diclofénac sodique, aucune anomalie des fluides ou des électrolytes n'a été observée.

De la rétention de liquide et de l'œdème ont été observés chez des patients traités par du diclofénac sodique. Donc, comme c'est le cas avec plusieurs autres AINS, il faudrait tenir compte de la possibilité de précipiter une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise. Pms-DICLOFENAC devrait être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres conditions prédisposant à une rétention de liquide.

Avec le traitement par AINS, il y a un risque potentiel d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de conditions telles que le diabète sucré ou l'insuffisance rénale, de même que chez les patients âgés ou les patients recevant une thérapie concomitante avec des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou certains diurétiques. Les patients à risque devraient être surveillés périodiquement.

Sensibilité/résistance

Le diméthylsulfoxyde peut initier la libération d'histamine et des réactions occasionnelles d'hypersensibilité sont survenues avec son administration topique. Si des symptômes anaphylactoïdes se développent, une thérapie appropriée doit être instituée; de plus l'utilisation de pms-DICLOFENAC devrait être discontinuée immédiatement.

Comme avec les autres AINSs, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent avoir lieu sans exposition précédente au médicament. Il est important d'interroger soigneusement le patient pour rechercher un antécédent d'asthme, de polyposse nasale, d'urticaire et d'hypotension associée avec les AINS avant de commencer la thérapie. Du fait que des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir même à des taux systémiques bas, la possibilité de tels effets indésirables avec pms-DICLOFENAC ne peut être complètement exclue.

Ces réactions peuvent potentiellement menacer la vie, mais peuvent être réversibles si l'agent en cause est discontinué et si un traitement approprié est institué. Les patients devraient être avertis que s'ils présentent une éruption cutanée, ils devraient discontinuer pms-DICLOFENAC et consulter leur professionnel de la santé pour une évaluation et des conseils, y compris si d'autres thérapies doivent être discontinuées.

Surveillance et tests de laboratoire

La surveillance ou les examens suivants doivent être envisagés (noter que ceci n'est pas une liste exhaustive):

Cardiovasculaire : la surveillance de la tension artérielle doit être envisagée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire.

Hématologie : un traitement concomitant avec des anticoagulants peut nécessiter une surveillance du rapport international normalisé (RIN). Le taux d'hémoglobine, d'hématocrite, de globule rouges (GR), de globule blancs (GB), et de plaquettes peut nécessiter une surveillance. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hématologie et [9 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

La concentration du lithium plasmatique (dans le cas d'une prescription concomitante de lithium) doit être surveillée. Voir [9 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Hépatique : Le taux de transaminase sérique et de bilirubine peut nécessiter une surveillance. Voir [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hépatique/Biliaire/Pancréatique.

Ophthalmologique : Si des symptômes ophtalmologiques se développent, pms-DICLOFENAC doit être discontinué et un examen ophtalmologique doit être réalisé. Voir [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Ophthalmologique.

Rénale : La créatinine sérique, la clairance de la créatinine, l'urée sérique et les électrolytes, y compris le potassium sérique, peuvent nécessiter une surveillance. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Rénal et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Grossesse : L'utilisation de pms-DICLOFENAC est contre-indiquée durant la grossesse. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de pms-DICLOFENAC est contre-indiquée durant la grossesse en raison des risques de fermeture prématurée du canal artériel et du potentiel de prolonger l'accouchement) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Les études publiées et les rapports de post-commercialisation décrivent une association entre l'utilisation d'AINS par la mère à environ 20 semaines et plus de grossesse et un dysfonctionnement rénal fœtal menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale. Il a été démontré que les AINSs causent une importante réduction de la production d'urine par le fœtus, phénomène qui précéderait la diminution du volume de liquide amniotique. Un nombre limité de cas a également été signalé associant l'utilisation d'AINS par la mère avec un dysfonctionnement rénal néonatal et une insuffisance rénale néonatale sans oligoamnios, dont certains cas étaient irréversibles, même après l'interruption du traitement.

Ces effets indésirables sont observés, en moyenne, après des jours ou des semaines de traitement, bien que les cas d'oligoamnios aient été rarement rapportés 48 heures après le début d'un traitement d'AINS. Les complications d'un oligoamnios prolongé peuvent inclure, par exemple, des contractions musculaires involontaires et une maturation pulmonaire retardée. Dans certains cas d'insuffisance rénale néonatale signalés après la commercialisation du produit, des procédures invasives telles que l'exsanguinotransfusion ou la dialyse ont été nécessaires.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet défavorable sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données d'études épidémiologiques semblent mettre en évidence un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse.

Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a été associée à une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la mortalité embryofœtale. En outre, une augmentation de la fréquence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été signalée chez les animaux qui ont reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogénèse.

7.1.2 Allaitement

Pms-DICLOFENAC est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, pms-DICLOFENAC est contre-indiqué pour la population pédiatrique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les rapports de réactions indésirables sont basés sur des études cliniques contrôlées, à double insu, dans lesquelles 446 patients ont été exposés à la solution de diclofénac sodique. Les taux d'abandon moyens ont été : solution de diclofénac sodique, 22,0%; contrôle-véhicule (C), 28,3%; contrôle-diclofenac, 19,2%; placebo, 20,6%. Les réactions dermatologiques au site d'application sont les événements indésirables les plus communs observés avec solution de diclofénac sodique (voir [tableau 3](#)).

Les réactions indésirables les plus rencontrés avec les AINS oraux sont gastro-intestinales, parmi lesquelles l'ulcère peptique, avec ou sans les saignements, est la plus grave. Des décès sont survenus, particulièrement chez les personnes âgées. Les réactions dermatologiques les plus graves, quoique rares, étaient l'érythème multiforme (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle. Le tableau suivant donne une liste de tous les événements indésirables, sans égard à la causalité, survenant chez plus de 2% des patients recevant de la solution de diclofénac sodique au cours de cinq études contrôlées conduites avec des patients atteints d'arthrose, et qui comprenaient des groupes de contrôle-véhicule, actif et/ou placebo.

Tableau 3 - Événements indésirables survenant chez plus de 2% des patients traités par la solution de diclofénac sodique au cours de cinq études contrôle-véhicule

Événement Indésirable	solution de diclofénac sodique (n=446) (%)	Contrôle-DMSO ¹ (n=442) (%)	Contrôle-diclofénac ² (n=52) (%)	Placebo ³ (n=175) (%)
Gastro-intestinal				
Dyspepsie	4,48	3,85	9,62	4
Nausée	2,02	2,26	3,85	1,71
Système nerveux central et périphérique				
Paresthésie	2,02	1,58	0	1,14
Paresthésie (au site d'application)	7,85	9,05	7,69	10,29
Peau et annexes				
Réaction au site d'application	2,47	1,13	5,77	1,71
Peau sèche (site d'application)	41,93	23,3	23,08	6,86
Prurit (site d'application)	2,91	4,52	3,85	4
Éruption cutanée	2,02	1,81	3,85	2,86
Éruption cutanée (site d'application)	9,64	4,98	7,69	2,86

Sens spéciaux				
Perversion du goût	3,81	3,62	0	4,57
Respiratoire				
Pharyngite	5,38	2,71	5,77	6,86
Musculo-squelettique				
Arthralgie	16,82	16,52	40,38	37,14
Arthrose	4,04	3,85	3,85	12
Affection des articulations	4,71	5,43	7,69	15,43
Tout le corps				
Douleur abdominale	3,14	1,58	0	5,14
Douleur dorsale	6,5	5,66	15,38	7,43
Syndrome de grippe	4,04	4,07	0	4,57
Maux de tête	12,11	13,12	32,69	26,86
Infection	3,14	2,71	11,54	4,57
Douleur	6,05	6,33	17,31	10,86

¹ Contient tout le transporteur avec DMSO, sans diclofénac sodique

² Contient une quantité négligeable de DMSO et la dose complète du diclofénac sodique

³ Contient une quantité négligeable de DMSO sans diclofénac sodique

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les événements indésirables spontanés suivants sont survenus chez 0,2 à 1,8% des patients traités par la solution de diclofénac sodique, sans égard à la causalité :

Gastro-intestinaux : colite, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, flatulence, gastrite, gastro-entérite, gingivite, abcès périodontique, troubles rectaux, soif, carie dentaire, vomissement;

Système nerveux central et périphérique : aphasie, confusion, étourdissements, dépression, dysthymie, hypertonie, insomnie, migraine, nervosité, névrite, troubles du sommeil, troubles de la parole, troubles de la pensée, vertige;

Peau et annexes : acné, acné (site d'application), dermatite de contact, peau sèche, furonculose, troubles capillaires, éruption maculo-papuleuse, troubles d'ongles, prurit, éruption pustuleuse, nodule cutanée, urticaire, éruption vésiculo-bulleuse;

Cardiovasculaires : arythmie, artériosclérose, bradycardie, troubles cardiovasculaires, hypertension, infarctus du myocarde, palpitation, vasodilatation, vasodilatation (site d'application);

Sens spéciaux : amblyopie, cataracte, douleur de l'oreille, douleur oculaire, trouble lacrymal;

Sang et lymph : ecchymoses;

Urogénital : dysménorrhée, augmentation de l'antigène prostatique spécifique, troubles des testicules, hémorragie vaginale;

Métaboliques et nutrition : œdème, goutte, hypercholestérolémie, œdème périphérique;

Respiratoires : asthme, bronchite, congestion, augmentation de la toux, dyspnée, épitaxie, rhinite, sinusite;

Musculo-squelettiques : démarche anormale, arthrite, douleur osseuse, crampes de la jambe, myasthénie;

Tout le corps : blessure accidentelle, réaction allergique, asthénie, odeur corporelle, carcinome, douleur de la poitrine, frissons, œdème de la face, fièvre, halitose, hernie, malaise, douleur de la nuque, rigidité de la nuque.

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé effectué pour évaluer l'autre option de schéma thérapeutique de 50 gouttes t.i.d, un total de 311 patients ont reçu au moins une dose de la solution de diclofénac sodique pour une durée moyenne de traitement de 66 jours. Le profil d'innocuité observé dans le cadre de cet essai correspondait à celui signalé dans des essais précédents, les principaux effets indésirables associés à la solution de diclofénac sodique étant des réactions au site d'application.

À long terme, un essai clinique non contrôlé (environ 800 patients ont été traités avec la solution de diclofénac sodique durant une année ou plus), le profil des événements indésirables s'est avéré similaire à celui observé lors des essais cliniques contrôlés.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Dans le cadre d'une surveillance post-commercialisation de la solution de diclofénac sodique et d'autres produits contenant du diclofénac, les réactions indésirables suivantes ont été signalées :

Tout le corps : Douleurs abdominales, lésions accidentelles, réaction allergique, asthénie, douleurs dorsales, odeur corporelle, douleurs thoraciques, œdème, œdème du visage, halitose, maux de tête, absence d'effet du médicament, rigidité du cou, douleur;

Cardiovasculaires : Trouble cardiovasculaire, palpitations;

Digestifs : Diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, ulcération de la bouche, nausées, hémorragie rectale, stomatite ulcéreuse;

Hépatiques : Hépatotoxicité, réactions hépatiques graves comprenant nécrose hépatique, jaunisse, hépatite fulminante avec et sans jaunisse et insuffisance hépatique, avec un dénouement fatal ou nécessitant une greffe du foie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hépatique/biliaire/pancréatique);

Métaboliques et nutrition : Augmentation du taux de créatinine;

Musculo-squelettiques : Crampes de la jambe, myalgie;

Système nerveux : Dépression, étourdissements, somnolence, paresthésie, paresthésie localisée;

Respiratoires : Asthme, dyspnée, laryngisme, laryngite, pharyngite;

Peau et annexes : Au site d'application : eczéma de contact, eczéma de contact avec vésicules, sécheresse de la peau, prurit, éruptions cutanées. Autres réactions indésirables de la peau : éruptions cutanées, décoloration de la peau, urticaire;

Sens spéciaux : Troubles de la vue, vision floue, cataractes, otalgie, troubles oculaires, douleur oculaire, anomalie du goût.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le diclofénac est principalement métabolisé par le cytochrome P450 CYP2C9 dans le foie. Il faut administrer le diclofénac avec prudence chez les patients pour lesquels on sait ou on a des raisons de croire que leur métabolisation par le CYP2C9 est faible en raison d'antécédents ou d'une expérience préalable avec d'autres substrats du CYP2C9, car ces patients peuvent présenter des concentrations plasmatiques anormalement élevées dues à une clairance métabolique réduite. La prudence est de mise lors de la prescription conjointe de diclofénac avec de puissants inhibiteurs du CYP2C9 (tels que sulfapyrazone et voriconazole) qui pourraient provoquer un accroissement significatif des concentrations plasmatiques de pointe et de l'exposition au diclofénac en raison de l'inhibition du métabolisme du diclofénac.

9.3 Interaction médicament-comportement

Alcool : Il peut y avoir un risque accru d'effets secondaires gastro-intestinaux, y compris des ulcérations et des hémorragies, lorsqu'il est pris de façon concomitante avec les AINSs.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant ci-dessous sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINSs : L'emploi de pms-DICLOFENAC en plus de n'importe quel autre AINS, y compris ceux vendus sans ordonnance (tels l'AAS et l'ibuprofène) n'est pas recommandé en raison du cumul possible des effets secondaires. Des faibles doses d'AAS (environ 325 mg/jour) sont permises pour la prophylaxie cardiovasculaire.

Digoxine : Le diclofénac sodique peut augmenter la concentration plasmatique de la digoxine. Un ajustement de la dose de la digoxine peut être nécessaire.

Anticoagulants, héparine, agents thrombolytiques et autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'événement indésirables gastro-intestinaux tel que l'ulcération et le saignement.

Comme les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et que les AINS ont un effet sur la fonction plaquettaire, une thérapie concomitante par le pms-DICLOFENAC et la warfarine exige une

surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucun changement de la dose de l'anticoagulant ne soit nécessaire.

Hypoglycémiantes oraux : Les études pharmacodynamique n'ont pas montré d'aggravation de l'effet avec l'administration concomitante de diclofénac sodique; cependant, il y a des cas isolés d'effets hypoglycémiques et hyperglycémiques en présence de diclofénac sodique, ce qui a nécessité un ajustement de la posologie des agents hypoglycémiantes.

Diurétiques : Il a été rapporté que les AINS diminuent l'activité des diurétiques. Un traitement concomitant par des diurétiques épargnant le potassium peut donner lieu à une augmentation du taux de potassium sérique, il faudra donc surveiller ce taux.

Antihypertenseurs : Comme les autres AINS, le diclofénac sodique peut diminuer les effets anti-hypertenseurs du propranolol et des autres bêta-bloquants, de même que des autres agents anti-hypertenseurs.

Glucocorticoïdes : De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux tels que l'ulcération et le saignement. Ceci s'applique surtout aux individus âgés (> 65 ans).

Méthotrexate : La prudence s'impose lorsqu'on administre des AINS moins de 24 heures avant ou après le traitement par du méthotrexate. Le taux de méthotrexate dans le sang peut augmenter et entraîner une augmentation de sa toxicité.

Acétaminophène: Il peut y avoir un risque accru d'effets indésirables rénaux lorsqu'il est administré de façon concomitante avec des AINS.

Cyclosporine : La néphrotoxicité de la cyclosporine peut être accrue à cause de l'effet des AINS sur les prostaglandines rénales.

Lithium : Les concentrations plasmatiques du lithium augmenteront lorsqu'il est administré de façon concomitante avec le diclofénac sodique (ce dernier influence la clairance rénale du lithium). Un ajustement de la dose du lithium peut s'avérer nécessaire.

Probénécide : Il peut diminuer l'excrétion et augmenter les concentrations d'AINS et risque d'augmenter leur efficacité et/ou d'augmenter leur potentiel toxique. Une thérapie concomitante des AINS et de probénécide requiert une surveillance étroite de la dose.

Antibactériens du genre quinolone : Il y a des cas isolés de convulsions, qui auraient pu être causées par l'utilisation concomitante des quinolones et d'AINS.

Phénytoïne : Lors de l'administration simultanée de phénytoïne avec le diclofénac, il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne car on peut s'attendre à un accroissement de l'exposition à la phénytoïne.

Sulfinpyrazone : L'administration simultanée de diclofénac et de sulfinpyrazone pourrait entraîner un accroissement significatif des concentrations plasmatiques de pointe et de l'exposition au diclofénac en raison de l'inhibition du métabolisme du diclofénac.

Voriconazole : L'administration concomitante de diclofénac et de voriconazole pourrait entraîner un accroissement significatif des concentrations plasmatiques de pointe et de l'exposition au diclofénac en raison de l'inhibition du métabolisme du diclofénac.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les des tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le diclofénac sodique est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe des acides arylcanoïques doté de propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Le mode d'action du diclofénac sodique n'est pas entièrement connu, mais on considère qu'il agit d'abord par des effets d'inhibition sur la synthèse des prostaglandines, en interférant avec l'action des isoformes 1 et 2 de la cyclo-oxygénase/synthétase de prostaglandine (COX-1 et COX-2). Il n'agit pas par l'axe hypophyse-surrénale.

10.2 Pharmacodynamie

Le diclofénac sodique est un AINS avec des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Le diclofénac inhibe la synthèse des prostaglandines en agissant sur l'action de la synthétase/COX-1 et COX-2. Cet effet inhibiteur peut partiellement expliquer son action. Le diclofénac sodique a démontré un potentiel analgésique excellent lorsqu'il est comparé avec les autres AINS. Le potentiel analgésique du métabolite le plus actif du diclofénac sodique était environ 50 fois inférieur au potentiel du diclofénac sodique lui-même.

Quoique le diclofénac sodique ne modifie pas l'évolution de la maladie sous-jacente, on a constaté qu'il soulage la douleur, diminue la fièvre, l'enflure et la sensibilité, et augmente la mobilité chez les patients atteints de divers troubles rhumatismaux.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Administration orale : Le diclofénac sodique administré par voie orale est absorbé rapidement et presque complètement, et distribué par le sang à tous les organes. La concentration plasmatique montre une relation linéaire avec la dose administrée. Après l'administration d'un comprimé entérique

de 50 mg de diclofénac sodique sur un estomac vide, la concentration plasmatique maximale moyenne de pointe (C_{MAX}) était rapportée à environ 1,500 ng/mL après environ 2 h. Il n'y a pas d'accumulation, à condition que les intervalles de la dose recommandée soient observés.

Après une seule application topique de solution de diclofénac sodique (1.0 mL) sur un seul genou, la concentration plasmatique maximale moyenne de pointe (C_{MAX}) chez six volontaires était de $9,7 \pm 4,7$ ng/mL après 24 à 48 h (T_{MAX}). Le recouvrement total urinaire moyen du diclofénac sodique était de 3,68%.

Après l'administration de multiples doses de solution de diclofénac sodique, à raison de 40 gouttes (pour un genou) ou de 80 gouttes (pour les deux genoux), quatre fois par jour pendant 84 jours chez 20 patients, la concentration plasmatique moyenne du diclofénac sodique était de $8,95 \pm 9,17$ ng/mL. Deux essais supplémentaires de la pharmacocinétique ont été effectués. Dans le cadre d'un essai ouvert de la pharmacocinétique d'une dose unique, un total de 80 gouttes de solution de diclofénac sodique ont été appliquées sur les deux genoux (40 gouttes par genou). Après une seule administration de solution de diclofénac sodique, une concentration plasmatique de diclofénac maximale de 8,05 ng/mL a été atteinte en environ 10 h, et le diclofénac est demeuré à une valeur mesurable jusqu'à 72 h après l'administration chez 18 sujets. La demi-vie d'élimination moyenne était de 37 h (chez 13 sujets).

Dans le cadre d'un essai ouvert de la pharmacocinétique de multiples doses, un total de 80 gouttes de solution de diclofénac sodique (40 gouttes par genou) ont été appliquées sur les deux genoux pendant 7 jours, la dose finale ayant été administrée le matin du Jour 8. De plus, des échantillons ont été prélevés avant l'administration aux Jours 6, 7 et 8. Le diclofénac a atteint des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ou près de l'état d'équilibre au Jour 6. Après la dernière dose de solution de diclofénac sodique au Jour 8, la C_{max} plasmatique moyenne du diclofénac était de 19,4 ng/mL, et le T_{max} moyen était de 4,0 h. La demi-vie terminale apparente ($t_{1/2}$) était de 79,0 h.

Distribution :

Le diclofénac sodique se lie de façon importante (99%) à l'albumine sérique. Le volume apparent de distribution est de 0,12 à 0,17 L/kg.

Métabolisme :

Le diclofénac sodique, sans égard à la voie d'administration, une fois absorbé systémiquement, subit une hydroxylation simple et multiple suivie d'une o-méthylation des métabolites hydroxy, produisant les dérivés 3'-, 4'-, 5-hydroxy, 4'-5-hydroxy and 3'-hydroxy-4'-méthoxy du diclofénac sodique. Ces métabolites phénoliques sont pour la plupart inactifs et, avec le composé apparenté, convertis principalement en glucuronides conjugués.

Élimination

Administration orale : Après l'administration orale, la clairance plasmatique du diclofénac sodique est rapportée à 263 ± 56 mL/minute. La demi-vie terminale moyenne du médicament dans le plasma est de 1,8 heures. Environ 60% du médicament et de ses métabolites sont éliminés dans l'urine, le reste par la sécrétion biliaire dans les selles. Plus de 90% d'une dose administrée par voie orale se retrouve dans les produits d'élimination en 72 heures. Environ 1% de la dose administrée par voie orale est excrétée inchangée dans l'urine.

Après administration topique de solution de diclofénac sodique, la récupération urinaire totale moyenne du diclofénac sodique après 120 h était de 3,68 %. Le pic d'excrétion urinaire a été atteint dans les 24 h et a été maintenu jusqu'à 48 à 72 h.

Pharmacocinétique du diméthylsulfoxyde (DMSO) chez l'humain

Après l'application topique, le DMSO est absorbé et distribué de façon globale à travers les tissus et les liquides corporels. Le DMSO est détectable dans le sérum après 5 minutes. La concentration sérique de pointe survient en 4 – 6 h. Le DMSO est métabolisé par oxydation en diméthyl sulfone ou par réduction en diméthyle sulfure. Le diméthylsulfoxyde et la diméthyle sulfone sont excrétés dans l'urine et les selles. Le diméthyle sulfure est un gaz volatile qui s'élimine par la respiration et par la peau, et est responsable de l'odeur d'ail remarquée parfois par certains patients. Des traces persistent dans le sérum pour plus de 2 semaines après instillation intravésicale unique. Aucune accumulation résiduelle de DMSO n'est survenue chez les patients qui ont reçu un traitement prolongé. Après l'administration de multiples doses de solution de diclofénac sodique, à raison de 40 gouttes (pour un genou) ou de 80 gouttes (pour les deux genoux) q.i.d. pendant 84 jours, la concentration plasmatique moyenne de diclofénac sodique était de $8,95 \pm 9,17$ ng/mL. La concentration moyenne totale du DMSO dans le sang était de $647,8 \pm 659,3$ ng/mL chez 18 patients jusqu'à six heures suivant la dernière application.

Deux essais supplémentaires de la pharmacocinétique ont été effectués. Dans le cadre d'un essai ouvert de la pharmacocinétique d'une dose unique, un total de 80 gouttes de solution de diclofénac sodique a été appliqué sur les deux genoux (40 gouttes par genou). Après une seule administration de solution de diclofénac sodique, la concentration plasmatique maximale de diméthylsulfoxyde, soit 0,48 µg/mL, a été atteinte en environ 8 h, et le taux de diméthylsulfoxyde est demeuré mesurable jusqu'à 24 h après l'administration chez 18 sujets. La demi-vie d'élimination moyenne était de 8,4 h (chez 9 sujets).

Dans le cadre d'un essai ouvert de la pharmacocinétique de multiples doses, un total de 80 gouttes de solution de diclofénac sodique (40 gouttes par genou) a été appliqué sur les deux genoux pendant 7 jours, la dose finale étant administrée le matin du Jour 8. Le diméthylsulfoxyde a atteint une concentration plasmatique à l'état d'équilibre ou près de l'état d'équilibre au Jour 6. Après la dernière dose de solution de diclofénac sodique au Jour 8, la C_{max} moyenne du diméthylsulfoxyde était de 1,2 µg/mL, et le T_{max} moyen était de 3,8 h. La demi-vie terminale apparente moyenne ($t_{1/2}$) était de 43 h. La diméthylsulfone a atteint des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ou près de l'état d'équilibre au Jour 6. Après la dernière dose de la solution de diclofénac sodique au Jour 8, la C_{max} de la diméthylsulfone était de 18,0 µg/mL, et le T_{max} moyen était de 9,4 h.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (15-25°C). Garder hors de la portée des enfants. Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

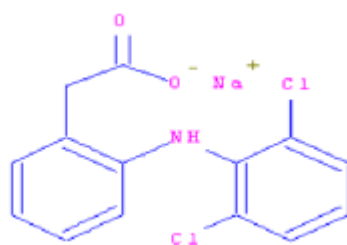
Substance pharmaceutique

Nom propre : diclofénac sodique, USP

Nom chimique : sel monosodique de l'acide 2-[(2,6-dichlorophényl) amino] benzène acétique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, 318,13

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou blanchâtre ayant un goût salé et amer. Le diclofénac sodique est soluble à 2% dans l'eau (pH 7,7, 25° C), pratiquement insoluble dans des solutions acides-aqueuses et faiblement soluble dans l'eau à un pH de 5,2.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

-

Arthrose du genou

Tableau 4 - Résumé des essais cliniques chez les patients souffrant d'arthrose du genou

Étude #	Conception de l'étude	Durée
Étude 1	Essai clinique en double aveugle contrôlé par véhicule chez des patients souffrant d'arthrose du genou	84 jours (12 semaines)
Étude 2	Essai clinique en double aveugle contrôlé par véhicule chez des patients souffrant d'arthrose du genou	42 jours (6 semaines)
Étude 3	Essai clinique en double aveugle, contrôlé par véhicule et par placebo chez des patients souffrant d'arthrose du genou	28 jours (4 semaines)
Étude 4	Essai clinique randomisé, en double aveugle et en double insu chez des patients souffrant d'arthrose du genou	84 jours (12 semaines)

Étude 1 : Données d'efficacité pour une l'étude de 84 jours contrôlée par véhicule

Lors d'un essai clinique à double insu, contrôlé par le véhicule, de 84 jours (12 semaines) avec des patients atteints d'arthrose du genou, l'efficacité de la solution de diclofénac sodique a été démontrée par trois variables primaires-douleur et fonction physique, mesurées à l'aide de l'indice d'arthrose WOMAC LK3.1, plus l'évaluation globale du patient. L'efficacité a été confirmée par la variable secondaire de raideur, mesurée à l'aide de l'indice d'arthrose WOMAC LK3.1.

Pour tous les patients traités, une analyse statistique descriptive a révélé que le groupe traité par solution de diclofénac sodique montrait une plus grande amélioration dans le résultat que le groupe de contrôle-véhicule, pour toutes les variables. Basé sur une analyse ANCOVA, utilisant le résultat de la ligne de base comme covariable, la solution de diclofénac sodique s'est avéré plus efficace de façon significative ($p < 0,05$) que le contrôle-véhicule, pour toutes les variables (voir [tableau 5](#)).

Étude 2 : Données d'efficacité pour l'étude de 42 jours contrôlée par véhicule

Lors d'un essai clinique à double insu de 42 jours (6 semaines), contrôlé par le véhicule, avec des patients atteints d'arthrose du genou, l'efficacité de la solution de diclofénac sodique a été démontrée par trois variables primaires-douleur et fonction physique, mesurées à l'aide de l'indice d'arthrose WOMAC LK3.1, plus l'évaluation globale du patient. L'efficacité a été confirmée par la variable secondaire, raideur, mesurée à l'aide de l'indice d'arthrose WOMAC LK3.1.

Pour tous les patients traités, une analyse statistique descriptive a révélé que le groupe traité par la solution de diclofénac sodique a montré une plus grande amélioration dans les résultats que le groupe de contrôle-véhicule, pour toutes les variables. Basé sur une analyse ANCOVA, utilisant le résultat de la ligne de base comme covariable, la solution de diclofénac sodique s'est avéré plus efficace de façon significative ($p < 0,05$) que le contrôle-véhicule pour toutes les variables (voir [tableau 6](#)).

Étude 3 : Données d'efficacité pour l'étude de 28 jours contrôlée par véhicule et par placebo

Lors d'un essai clinique à double insu de 28 jours (4 semaines), contrôlé par le véhicule et par placebo, avec des patients atteints d'arthrose du genou, l'efficacité de la solution de diclofénac sodique a été démontrée par la variable primaire-douleur, mesurée à l'aide de l'indice d'arthrose WOMAC LK3.0. L'efficacité a été confirmée par trois variables secondaires-fonction physique et raideur, mesurées à l'aide de l'indice d'arthrose WOMAC LK3.0., plus l'évaluation globale du patient.

Pour tous les patients traités, une analyse statistique descriptive a révélé que le groupe traité par la solution de diclofénac sodique a montré une plus grande amélioration des résultats que le groupe de contrôle-véhicule et le groupe placebo pour toutes les variables WOMAC et pour l'évaluation globale du patient. Basé sur une analyse ANOVA (analyse de contraste entre les moindres carrés), la solution de diclofénac sodique s'est avéré plus efficace de façon significative ($p < 0,05$) que le contrôle-véhicule et le placebo, pour toutes les variables (voir [tableau 7](#)).

Les groupes de contrôle-véhicule (C) et de contrôle par placebo (P) n'étaient statistiquement pas différents pour aucunes variables d'efficacité-douleur ($p = 0,557$); fonction physique ($p = 0,412$); évaluation globale du patient ($p = 0,882$); raideur ($p = 0,873$).

Étude 4 : Données d'efficacité pour l'étude de 84 jours comparant la solution de diclofénac sodique (50 gouttes t.i.d) au diclofénac oral (50 mg t.i.d) (données normalisées à 100 mm) sur l'échelle visuelle analogique (EVA)

L'efficacité de la solution de diclofénac sodique (50 gouttes, trois fois par jour) comparativement au diclofénac par voie orale (50 mg, trois fois par jour) dans le soulagement des symptômes d'arthrose primaire du genou a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique de 84 jours à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo. Les trois variables d'efficacité primaires étaient les variations entre les valeurs de départ et celles de l'évaluation finale des variables : (1) la sous-échelle de douleur WOMAC VA3.1, (2) la sous-échelle de la fonction physique WOMAC VA3.1 et (3) l'évaluation globale du patient. Les principaux résultats d'efficacité selon le protocole sont résumés au tableau 4. L'efficacité était aussi appuyée par une variable d'efficacité secondaire, soit la raideur, mesurée par le questionnaire WOMAC VA3.1.

Les principaux résultats d'efficacité sur l'ensemble des données selon le protocole sont résumés dans le [tableau 8](#).

Tableau 5 - Résultats de l'étude 1 pour l'arthrose du genou

Amélioration du résultat de :	Tous les patients traités			
	N	Résultat moyen de la ligne de base (D.S.)	Changement moyen du résultat ¹ (D.S.)	Valeur de p ² solution de diclofénac sodique >C
Douleur				
solution de diclofénac sodique	164	13,0 (3,3)	-5,9 (4,7)	p = 0,0017
Contrôle-véhicule (C)	162	13,0 (3,4)	-4,4 (4,4)	
Fonction physique				
solution de diclofénac sodique	164	42,0 (11,7)	-15,3 (15,2)	p = 0,0024
Contrôle-véhicule (C)	162	41,3 (11,6)	-10,3 (13,9)	
Évaluation globale du patient				
solution de diclofénac sodique	164	3,1 (0,7)	-1,3 (1,2)	p = 0,0052
Contrôle-véhicule (C)	162	3,1 (0,7)	-1,0 (1,1)	
Raideur				
solution de diclofénac sodique	164	5,2 (1,5)	-1,8 (2,1)	p = 0,0086
Contrôle-véhicule (C)	162	5,2 (1,5)	-1,3 (2,0)	

¹ Finale – ligne de base; WOMAC LK3.1

² ANCOVA (résultat de la ligne de base comme covariable)

Tableau 6 - Résultats de l'étude 2 pour l'arthrose du genou

Amélioration du résultat de :	Tous les patients traités			
	N	Score moyen de la ligne de base (D.S.)	Changement moyen du résultat ¹ (D.S.)	Valeur de p ² solution de diclofénac sodique >C
Douleur solution de diclofénac sodique Contrôle-véhicule (C)	107 109	13,0 (3,2) 12,8 (3,1)	-5,3 (5,0) -3,4 (4,3)	p = 0,0040
Fonction physique solution de diclofénac sodique Contrôle-véhicule (C)	107 109	40,7 (12,0) 40,4 (11,2)	-13,0 (16,2) -7,3 (13,4)	
Évaluation globale du patient solution de diclofénac sodique Contrôle-véhicule (C)	107 109	3,1 (0,8) 3,2 (0,8)	-1,2 (1,3) -0,7 (1,2)	p = 0,0004
Raideur solution de diclofénac sodique Contrôle-véhicule (C)	107 109	5,2 (1,5) 5,2 (1,5)	-1,7 (2,1) -1,0 (1,9)	p = 0,0023

¹ Finale – ligne de base; WOMAC LK3.1

² ANCOVA (résultat de la ligne de base comme covariable)

Tableau 7 - Résultats de l'étude 3 pour l'arthrose du genou

Amélioration du résultat de :	Tous les patients traités			
	N	Résultat moyen de la ligne de base (D.S.)	Changement moyen du résultat ² (D.S.)	valeur de p ¹
Douleur solution de diclofénac sodique Contrôle-véhicule (C) Placebo (P)	84 80 84	9,2 (0,4) 9,2 (0,4) 9,6 (0,4)	-3,9 (4,4) -2,3 (3,4) -2,7 (4,0)	solution de diclofénac sodique > C; p = 0,008 solution de diclofénac sodique > P; p = 0,034
Fonction physique solution de diclofénac sodique Contrôle-véhicule (C) Placebo (P)	84 80 84	29,5 (13,7) 30,5 (11,8) 30,9 (13,1)	-11,5 (14,5) -5,6 (11,1) -7,2 (12,3)	solution de diclofénac sodique D > C; p = 0,002 solution de diclofénac sodique > P; p = 0,017
Évaluation globale du patient³ solution de diclofénac sodique Contrôle-véhicule (C) Placebo (P)	82 76 83	NA ⁴ NA ⁴ NA ⁴	6,6 (3,1) 7,7 (3,5) 7,8 (3,0)	solution de diclofénac sodique > C; p = 0,040 solution de diclofénac sodique > P; p = 0,024
Raideur solution de diclofénac sodique Contrôle-véhicule (C) Placebo (P)	84 80 84	3,7 (1,7) 3,5 (1,7) 3,7 (1,8)	-1,5 (1,8) -0,7 (2,0) -0,7 (1,9)	solution de diclofénac sodique > C; p = 0,011 solution de diclofénac sodique > P; p = 0,006

¹ ANOVA (analyse de contraste entre les moindres carrés)

² Finale – ligne de base; WOMAC LK3.0

³ Somme des résultats hebdomadaires; quelques patients n'ont pas eu de données d'évaluation globale du patient

⁴ NA = Ne s'applique pas

Tableau 8 - Résultats de l'étude 4 pour l'arthrose du genou

	Sous-échelle de douleur WOMAC	Sous-échelle de la fonction physique WOMAC	Évaluation globale du patient	Raideur
solution de diclofénac sodique : N Variation moyenne (écart-type)	237 -25,4 (24,0)	237 -22,4 (23,3)	234 -29,5 (30,9)	237 -24,1 (29,5)
Diclofénac par voie orale : N Variation moyenne (écart-type)	255 -28,0 (25,3)	255 -26,6 (25,3)	251 -33,8 (30,7)	255 (-27,3 (30,5)
Différence absolue entre les moyennes (IC à 95 %)	2,7 (-1,7 à 7,0)	4,2 (-0,1 à 8,5)	4,3 (-1,2 à 9,8)	3,2 (-2,2 à 8,5)

Les essais cliniques randomisés avec la solution de diclofénac sodique n'ont PAS été conçus de manière à détecter des différences dans les événements cardiovasculaires indésirables en contexte chronique. Cependant, des études par observation auprès de vastes populations, des méta-analyses et des examens systématiques suggèrent que la prise de diclofénac est associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires thrombotiques, y compris l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral ischémique. Les résultats de certaines études suggèrent que le risque cardiovasculaire est lié à la dose et à la durée de l'exposition au diclofénac et est plus élevé chez les patients présentant des facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Diclofénac sodique :

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg
Souris	par voie orale	389
	intraveineux	133
Rat	par voie orale	173
	intraveineux	106
Cochon d'Inde	par voie orale	1110
	intraveineux	127
Lapin	par voie orale	194

Les symptômes comprennent la bradycardie et les convulsions. Les observations les plus fréquentes à l'autopsie des animaux décédés étaient l'irritation et la perforation gastriques et leurs séquelles.

Diméthylesulfoxyde (DMSO) :

La DL₅₀ dermique de DMSO est d'environ 40 000 mg/kg chez les rat et les souris. Les valeurs orales et intraveineuses de DL₅₀ sont >2 500 mg/kg chez les animaux de laboratoire (souris, rat, chat, chien et singe).

Il n'existe pas de preuve d'un changement significatif des taux de la créatinine sérique et aucun changement histologique avec le traitement par le DMSO. Il n'y a pas de néphrotoxicité additionnelle chez les rats présentant une insuffisance rénale induite par le dichromate qui ont reçu du DMSO, comparé à ceux qui ont seulement reçu le dichromate.

Études de toxicité à long terme

Diclofénac sodique :

Le diclofénac sodique administré par voie orale à des rats mâles et femelles, à des doses de 0,25, 1,0 and 2,0 mg/kg/jour, à partir de 59 semaines (groupes de dose élevée) à 98 semaines (groupes de dose faible et intermédiaire) a résulté en une mortalité élevée, reliée à la dose, et causée par une ulcération grave du tractus gastro-intestinal, avec des ulcères perforés conduisant à la péritonite et ses séquelles. Des modèles hématologiques ont montré une leucocytose et une anémie ont été observées dans les groupes de doses élevées et intermédiaires, particulièrement chez les femelles aux semaines 52 et 98. Les femelles avaient tendance à développer des surrénales agrandies et éventuellement présentaient des niveaux de glucose diminués et des niveaux de phosphatase alcaline élevés. Aucune augmentation de l'incidence de tumeur n'a été observée dans le groupe traité par le médicament comparé au groupe de contrôle.

Le diclofénac sodique, administré par voie orale une fois par jour à des babouins (*Papio spp.*), à des doses de 0, 5, 15 (réduite à 10 le jour 254) et de 50 (réduite à 30 le jour 38) mg/kg/jour, jusqu'à 52 semaines, a causé une ulcération du tractus gastro-intestinal, de la constipation et de la diarrhée occasionnelle. Dans tous les groupes recevant du diclofénac, il y avait une chute reliée à la dose du taux d'albumine sérique. Dans les groupes de recouvrement (contrôlé, faible et intermédiaire) aucune lésion intestinale n'était présente.

Diméthylesulfoxyde (DMSO) :

Du DMSO à 60% ou 100% a été appliqué sur le derme du dos rasé des chiens et des singes, à des doses de 3 300 à 33 000 mg/kg/semaine pendant 6 mois. Au début, la peau est devenue, de façon transitoire, rouge et chaude, particulièrement avec le DMSO à 100%. Avec une application continue, un érythème, une desquamation et des lésions cutanées focales sont survenus à trois semaines et ont duré pendant tout le traitement. Aucun autre changement n'a été observé.

Le DMSO administré en doses élevées à des chiens, des lapins et des cochons (particulièrement par voie orale) a causé des changements de l'indice de réfraction du cristallin, avec une myopie progressive du noyau et une augmentation de l'hyperopie du cortex du cristallin. Une analyse chimique a indiqué une réduction des concentrations normales de protéine soluble, d'urée, de glutathion, d'acide urique

et d'acide aminé dans le cristallin des yeux affectés. L'animal le plus sensible était le lapin, chez lequel le niveau d'effet non observé (NOEL) était de 500 mg/kg/jour. Les changements lenticulaires observés chez les cochons après 27 semaines de DMSO topique à des doses de 2,7-4,5 g/kg étaient réversibles. Deux mois après l'arrêt du traitement, les altérations du cristallin ont régressé. Toutefois, suite à une dose orale de 5 g/jour de DMSO chez les chiens, les lésions ont persisté après 8 mois. Aucun changement du cristallin des singes n'a été détecté à des doses orales allant jusqu'à 5g/kg/jour pendant 100 jours. Les doses requises pour provoquer des changements oculaires chez les animaux excèdent de loin les doses qui ont été utilisées chez les humains en clinique.

Un examen minutieux des patients qui ont reçu un traitement avec du DMSO, 30 g/jour pendant 3-19 mois, n'a pas révélé d'effets indésirables au niveau de l'œil. Lors d'une autre étude, 84 patients traités avec du DMSO (dose moyenne de 18,5 mL de 90% DMSO, durée moyenne de 2,5 mois) ont été examinés ophtalmoscopiquement et aucune toxicité de l'œil n'a été observée. Ces expositions sont d'un ordre de grandeur plus élevé que la dose recommandée de la solution de diclofénac sodique.

L'administration orale quotidienne à des rats de 50% de DMSO, 5,0 g/kg/ pendant 45 jours, a causé une perte de poids légère. Un examen microscopique du foie a montré une nécrose des cellules hépatiques (modifications dégénératives des hépatocytes) avec une inflammation et une irritation de l'espace porte. Toutefois, des doses de 2,0 g/kg administrées par voie orale n'ont affecté ni le gain de poids ni la croissance des animaux âgés de 5 semaines. Un examen histopathologique n'a pas montré d'anomalies. Dans une étude de Smith *et al.* (1967) des rats recevant des doses orales quotidiennes de DMSO de 1,0, 3,0 et 10,0 g/kg pendant 59 jours consécutifs, aucun effet indésirable global n'a été observé.

Smith *et al.* (1967) ont observé la réponse de trois chiens à des doses orales répétées de 2,5-10,0 g/kg de DMSO pendant 14 à 35 jours. Une halitose, des vomissements et des changements oculaires ont été observés. Un chien est mort d'une dégénérescence hépatique et d'une gastroentéropathie hémorragique.

Des singes Rhésus recevant 2-3 g/kg de DMSO par intraveineuse, une fois par jour pendant 9 jours, n'ont pas montré de preuve d'altérations du foie, des reins, ou des yeux. Feinman et collaborateurs ont administré du DMSO par voie orale à des singes pendant 5 jours consécutifs, à des doses allant jusqu'à 4,0 g/kg, et n'ont pas rapporté d'effets indésirables.

Cancérogénicité

La carcinogénicité du DMSO n'a pas été déterminée chez les animaux.

Génotoxicité

La solution de diclofénac sodique a été évalué dans trois essais de mutagénicité.

Dans le test de mutation inverse de *Salmonella typhimurim* (test d'Ames), aucun effet mutagène n'a été observé pour la solution de diclofénac sodique, évalué jusqu'à 5 000 µg/plaque, dans aucune des souches étudiées dans les deux essais, avec ou sans activation métabolique.

La solution de diclofénac sodique n'a montré aucune activité clastogène dans les cultures de lymphocytes périphériques humains à des concentrations allant jusqu'à 5 000 µg/mL, avec ou sans activation métabolique.

Dans l'essai *in vivo* sur les micronucleus de la souris, les animaux qui ont reçu la solution de diclofénac sodique à la dose maximale tolérée de 12 mL/kg n'ont présenté aucune augmentation significative de la fréquence de micronucleus, comparativement au contrôle négatif, alors que l'agent clastogène connu, le cyclophosphamide, a entraîné des augmentations importantes et statistiquement significatives de la fréquence des micronucleus.

Diclofénac sodique

Des études de mutagénicité ont été entreprises *in vitro* chez les bactéries et les cellules de mammifères, avec et sans activation microsomique. Des études *in vivo* ont également été conduites. Le diclofénac sodique n'était mutagène dans aucun de ces systèmes de test.

Diméthyle sulfoxyde (DMSO)

Le DMSO a été étudié avec le test de Ames et s'est avéré non mutagène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Diclofénac sodique

Des doses de 2 ou 4 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale à des rats mâles et femelles, sans effet notable sur la fertilité. La posologie a été entreprise avant l'accouplement, pendant l'accouplement, la gestation et les périodes de l'allaitement. À la dose la plus élevée, une gestation prolongée et une dystocie ont été observées. Une toxicité pour l'embryon (faible poids à la naissance, incapacité de survivre) a été observée avec les deux doses, mais elle était minimale à la dose de 2 mg/kg/jour. La survie post-natale et la croissance des petits provenant de mères traitées avec le médicament étaient comparables à celles des contrôles, sauf que la croissance était légèrement retardée à la dose la plus élevée.

Les études de tératologie chez les souris et les rats, à des doses orales de 2, 3, 10 et 20 mg/kg/jour, n'ont pas montré d'effet tératogène sur les fœtus. Aux doses plus élevées, des effets gastro-intestinaux prononcés ont été observés chez la mère, et un effet toxique marqué a été noté chez les fœtus (poids réduit à la naissance et augmentation de la létalité fœtale).

Des lapines gravides, traitées par une dose orale de 5 ou 10 mg/animal/jour durant la période de gestation ont montré une augmentation dose-dépendante du taux de résorption, une diminution du poids des fœtus et des observations anormales du squelette. Une toxicité certaine pour l'embryon a été observée à la dose plus élevée, quoique qu'il n'y ait aucune preuve suggérant une tératogénicité.

Diméthyle sulfoxyde (DMSO)

Des études montrent que pour l'induction d'un effet tératogène chez les mammifères, des doses très élevées de DMSO (2,500–10,000 mg/kg) doivent être administrées de façon systémique, et non topique.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rpms-DICLOFENAC

solution de diclofénac sodique

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-DICLOFENAC** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-DICLOFENAC**.

Mises en garde et précautions importantes

Risques de problèmes cardiaques et vasculaires :

- L'utilisation de médicaments anti-inflammatoire non-stéroïdiens (AINSs), comme pms-DICLOFENAC, peut causer des problèmes cardiaques et vasculaires comme une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, des caillots sanguins, de la haute pression et de l'insuffisance cardiaque. Ceux-ci peuvent mener au décès.
- Le risque d'avoir des problèmes de cœur est élevé si vous utilisez pms-DICLOFENAC pour une longue période et/ou chez les personnes qui ont une maladie cardiaque.
- Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez un problème cardiaque, une hypertension artérielle ou un diabète.

Risques de problèmes d'estomac et d'intestin (gastro-intestinaux):

- L'utilisation d'AINSs, comme pms-DICLOFENAC, peut causer des problèmes d'estomac ou de l'intestin tel qu'un ulcère, de l'inflammation, des saignements, un trou/perforation, un blocage ou de la douleur.

Parlez à votre professionnel de la santé de toutes les conditions médicales que vous avez et des médicaments que vous prenez.

Grossesse :

- **N'utilisez pas** pms-DICLOFENAC si vous êtes enceinte.
- Les médicaments comme pms-DICLOFENAC peuvent causer du tort à votre bébé à naître.
- Informez votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte, pensez être enceinte ou souhaitez tomber enceinte pendant que vous utilisez pms-DICLOFENAC.

Pour quoi pms-DICLOFENAC est-il utilisé?

pms-DICLOFENAC est utilisé pour traiter les signes et symptômes de l'arthrose du (des) genou(x). Il aide à soulager la douleur, le gonflement, et la raideur.

Comment pms-DICLOFENAC agit-il?

- pms-DICLOFENAC fait partie d'un groupe de médicaments appelé les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINSs). Il est utilisé par voie topique (sur la peau) pour diminuer les molécules produites par le corps et qui sont à l'origine de la douleur et du gonflement.

- pms-DICLOFENAC traite seulement les symptômes et soulage la douleur et l'inflammation tant que vous l'utilisez. pms-DICLOFENAC ne guérit pas l'arthrose et ne l'empêche pas de s'aggraver.

Quels sont les ingrédients dans pms-DICLOFENAC?

Ingrédient médicamenteux : diclofénac sodique

Ingrédients non médicinaux : diméthylsulfoxyde, eau purifiée, éthanol, glycérine, propylène glycol

pms-DICLOFENAC est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution topique : 1,5% p/p

Ne prenez pas pms-DICLOFENAC si vous :

- planifiez subir ou avez récemment subi un pontage cardiaque
- avez une insuffisance cardiaque sévère ou incontrôlée
- avez un ulcère gastrique ou intestinal actif
- avez une maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- êtes allergique au diclofénac sodique, ou à l'un des ingrédients non médicinaux de pms-DICLOFENAC ou à un composant du récipient (voir **Quels sont les ingrédients dans pms-DICLOFENAC?**)
- avez un antécédent d'asthme, d'urticaire, d'excroissances dans votre nez, de gonflement des sinus ou des symptômes de réaction allergique suite à une prise d'acide acétylsalicylique (ASA) ou d'autres AINSs
- avez une maladie du foie (grave ou active)
- avez une maladie rénale (grave ou qui s'aggrave)
- avez un taux élevé de potassium dans votre sang
- utilisez d'autres AINSs
- avez moins que 18 ans
- on vous a prescrit pms-DICLOFENAC pendant plus de 3 mois, pms-DICLOFENAC ne peut être pris pour plus que 3 mois
- êtes enceinte ou allaitez

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-DICLOFENAC, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- avez ou avez eu une crise cardiaque, de la douleur thoracique, une maladie cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque
- avez de l'asthme
- avez une infection à l'estomac
- avez des antécédents d'ulcère, ou de saignement de l'estomac ou de l'intestin (petit ou gros intestin)
- avez d'autres saignements ou problèmes sanguins
- avez des problèmes de foie ou de rein, des problèmes d'urine ou êtes déshydraté
- avez une pression sanguine élevée, un taux de cholestérol élevé ou du diabète
- avez une mauvaise circulation sanguine à vos extrémités (mains et pieds)
- fumez ou aviez l'habitude de fumer
- buvez beaucoup d'alcool

- planifiez tomber enceinte. pms-DICLOFENAC. ne peut être utilisé si vous êtes enceinte
- planifiez allaiter. pms-DICLOFENAC. ne peut être utilisé si vous allaitez
- avez des problèmes immunitaires

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Réactions cutanées graves : Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ou mortelles comme énumérées ci-dessous ont été associées à l'utilisation de certains AINSs, comme pms-DICLOFENAC.

- éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS),
- syndrome de Stevens-Johnson (SJS),
- nécrolyse épidermique toxique (NET),
- dermatite exfoliative et
- érythème polymorphe.

Il se peut que vous soyez plus à risque d'avoir une réaction cutanée grave au cours du premier mois de traitement.

Consultez le tableau « **Effets secondaires graves et les mesures à prendre** », ci-dessous, pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets secondaires mentionnés ci-dessus et d'autres effets secondaires graves.

pms-DICLOFENAC peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. La lumière du soleil ou celle des lampes solaires peuvent causer des coups de soleil, cloques cutanées, rougeurs, démangeaisons et décoloration ou des troubles de la vision. Si vous avez des réactions dues au soleil, parlez avec votre professionnel de la santé.

Suivis et examens : Vous devriez avoir des visites régulières avec votre professionnel de la santé pendant que vous utilisez pms-DICLOFENAC pour surveiller votre état de santé. Ils devront :

- Vérifiez votre tension artérielle.
- Vérifiez vos yeux. pms-DICLOFENAC peut causer une vision floue ou réduite.
- Faire des analyses de sang et d'urine pour vérifier la santé de votre foie, de vos reins et de votre sang.

Chirurgie : Dites à tout médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé consultés que vous utilisez ce médicament. Ceci est particulièrement important si vous envisagez subir une chirurgie cardiaque.

Conduite et utilisation de machine : Faites attention lors de la conduite ou lors d'activités qui nécessitent que vous soyez alerte, car pms-DICLOFENAC peut affecter votre vision ou votre système nerveux. Si vous devenez somnolent, étourdi ou pris de vertige après avoir utilisé pms-DICLOFENAC, ne conduisez PAS et n'utilisez PAS de machinerie.

Adultes (65 ans et plus) : Des effets secondaires comme des problèmes gastro-intestinaux peuvent survenir plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de commencer avec une dose plus faible de pms-DICLOFENAC. Ils surveilleront votre santé pendant et après le traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pms-DICLOFENAC:

- acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINSs, utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation, comme le celecoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxène
- digoxine, utilisée pour les problèmes cardiaques
- médicaments utilisés comme anticoagulants ou pour prévenir la formation de caillots sanguins, comme l'héparine, la warfarine, l'ASA, le clopidogrel
- médicaments oraux utilisés pour traiter le diabète
- médicaments utilisés pour augmenter la quantité d'urine (diurétiques), comme le furosémide, l'hydrochlorothiazide
- médicaments utilisés pour diminuer la pression sanguine
- les corticoïdes utilisés comme anti-inflammatoires, comme les glucocorticoïdes, telle la prednisone
- méthotrexate, utilisé dans le traitement de certains cancers ou de l'arthrite
- acétaminophène, utilisée pour traiter la douleur et la fièvre
- cyclosporine, utilisée pour diminuer le risque de rejet d'organe
- lithium, utilisé pour traiter les troubles bipolaires
- médicaments utilisés pour traiter la goutte, comme la probénécide et la sulfinpyrazone
- antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme la quinolone
- phénytoïne, utilisée pour traiter les crises d'épilepsie
- voriconazole, utilisé pour traiter les infections
- alcool

Comment prendre pms-DICLOFENAC:

- Utilisez pms-DICLOFENAC exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a expliqué. Parlez avec votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain.
- Ne pas arrêter d'utiliser pms-DICLOFENAC ou changer de dose sans en parler avec votre professionnel de la santé.
- pms-DICLOFENAC est **pour usage externe seulement**. Évitez tout contact avec les yeux ou les membranes.
- Appliquez pms-DICLOFENAC sur une peau propre et sèche.
- Ne pas utiliser pms-DICLOFENAC sous un pansement ou un bandage.
- Ne pas appliquer pms-DICLOFENAC sur une peau ouverte, écorchée ou infectée.
- N'appliquer aucune autre médication sur la zone traitée.
- Ne pas utiliser pms-DICLOFENAC pendant plus de 3 mois.

Dose habituelle :

Adulte de 18 ans et plus : Appliquer seulement sur le genou atteint, à raison de 40 gouttes, 4 fois par jour, ou 50 gouttes, 3 fois par jour.

Comment appliquer pms-DICLOFENAC:

- Utiliser le compte-gouttes en plastique pour verser 10 gouttes de pms-DICLOFENAC dans votre main, ou directement sur le genou atteint.
- Répandre pms-DICLOFENAC uniformément sur l'avant, l'arrière et les côtés de votre genou.

- Répétez ces étapes jusqu'à ce que vous ayez appliqué la quantité prescrite de pms-DICLOFENAC (soit 40 ou 50 gouttes) et que votre genou soit complètement couvert.
- Si vous utilisez pms-DICLOFENAC sur vos deux genoux, répétez les étapes ci-dessus pour traiter votre autre genou.
- Lavez-vous les mains lorsque vous avez fini d'utiliser pms-DICLOFENAC.
- Laissez sécher pms-DICLOFENAC. pendant plusieurs minutes.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'appliquer une dose de pms-DICLOFENAC, sautez la dose oubliée. Continuez simplement avec l'application suivante, à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose suivante pour rattraper une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-DICLOFENAC?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms-DICLOFENAC. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- brûlures d'estomac, indigestion
- confusion, vertiges, sensation de tête légère, étourdissements
- diarrhée, constipation
- difficulté à se concentrer ou à penser
- douleurs musculaires
- éruption cutanée
- irritation de la peau où vous appliquez pms-DICLOFENAC y compris rougeur, démangeaisons, sécheresse, picotements
- mal de gorge
- maux d'estomac/douleurs abdominales
- maux de tête
- nervosité
- plaies dans la bouche
- perte de cheveux
- sensation de brûlure/piqûre/ engourdissement
- sensation de gaz
- trouble du goût, soif, bouche sèche
- vomissements, nausées

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, ampoules ou ruptures de la peau pouvant commencer dans la bouche, le nez, les yeux et les organes génitaux, et autour de ceux-ci, et se propager à d'autres parties du corps, enflure du visage ou des jambes, coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleurs ou malaises à la poitrine, soif, urine moins fréquente, moins abondante ou de couleur foncée.			✓
INCONNU			
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotement du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un côté du corps, maux de tête soudains, vision floue, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, vertiges, évanouissements, vomissement, difficulté à comprendre, difficulté à marcher, perte d'équilibre			✓
Caillots sanguins : Dans la jambe ou le bras : douleur, rougeur et gonflement, peau chaude au toucher Dans les poumons : douleur thoracique, s'aggravant généralement avec la respiration, essoufflement, toux pouvant contenir du sang, vertiges, perte de conscience			✓

Dépression (humeur triste qui persiste) : difficulté à dormir ou dormir trop, changements d'appétit ou de poids, diminution de la libido et pensées de mort ou suicidaire		✓	
Hypertension (augmentation de la pression sanguine) : fatigue, vertige ou évanouissement, douleur thoracique	✓		
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur de pression ou de compression entre les omoplates, au niveau de la poitrine, de la mâchoire, du bras gauche ou du haut de l'abdomen, essoufflement, vertiges, fatigue, étourdissements, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sentiment de faiblesse, possible rythme cardiaque irrégulier			✓
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausée, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			✓
Méningite aseptique (inflammation de la muqueuse protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : maux de tête, torticolis, nausée, vomissement, fièvre, trouble de la conscience		✓	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement du haut de l'estomac droit, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		✓	

Problèmes gastro-intestinaux (saignements, blocages, trous, ulcères ou inflammation dans le tractus gastro-intestinal) : sang dans les vomissements, selles noires ou sanglantes, vertiges, douleurs à l'estomac, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausée, vomissement, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre		✓	
Problèmes pulmonaires, asthme: augmentation de l'essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux et oppression thoracique, rythme cardiaque irrégulier			✓
Problèmes sanguins (faible nombre de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude si vous vous blessez, fièvre, frissons		✓	
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, de la langue, ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Conservez à la température ambiante (15-25°C).
- Ne conservez pas un médicament périmé ou un médicament dont vous n'avez plus besoin.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de pms-DICLOFENAC:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la version intégrale de la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements destinés au patient. 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>), sur le site Web du fabricant www.pharmascience.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 12 juillet 2022