

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

PrDIFLUNISAL

Comprimés de diflunisal

Comprimé, 250 mg et 500 mg, voie orale

USP

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7

Date de l'homologation initiale :
10 avril 2014

Date de révision :
23 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262252

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	09/2022
2 CONTRE-INDICATIONS	09/2022
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Risque d'événements cardiovasculaires (CV) indésirables	09/2022
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Risque d'événements gastro-intestinaux (GI) indésirables	09/2022
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Risque pendant la grossesse	09/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	09/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et	09/2022

épreuves de laboratoire	
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes, Fertilité	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	09/2022

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	6
1 INDICATIONS.....	6
1.1 Enfants	6
1.2 Personnes âgées	6
2 CONTRE-INDICATIONS	7
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	8
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
4.1 Considérations posologiques	9
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	9
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	10

5	SURDOSE.....	11
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	11
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
	7.1 Populations particulières	23
	7.1.1 Femmes enceintes	23
	7.1.2 Femmes qui allaitent	25
	7.1.3 Enfants	25
	7.1.4 Personnes âgées	25
8	EFFETS INDÉSIRABLES	25
	8.1 Aperçu des effets indésirables.....	25
	8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	26
	8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques	27
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
	9.3 Interactions médicament-comportement.....	28
	9.4 Interactions médicament-médicament	28
	9.5 Interactions médicament-aliment	38
	9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	38
	9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	39
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
	10.1 Mode d'action.....	39
	10.2 Pharmacodynamie	39
	10.3 Pharmacocinétique.....	39
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	41
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	42
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
14	ESSAIS CLINIQUES.....	42

14.2	Études de biodisponibilité comparative	42
15	MICROBIOLOGIE.....	43
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	43
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....	47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DIFLUNISAL (diflunisal en comprimés) est indiqué pour :

- le soulagement de la douleur légère à modérée accompagnée d'une inflammation dans des affections telles qu'un traumatisme musculosquelettique, après une extraction, dentaire ou après une épisiotomie.
- le soulagement symptomatique de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde.

Pour les patients présentant un risque accru d'événements cardiovasculaires (CV) et/ou gastro-intestinaux (GI) indésirables, d'autres stratégies de prise en charge qui N'incluent PAS l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doivent d'abord être envisagées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#)).

L'utilisation de DIFLUNISAL doit se limiter à la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible afin de réduire au minimum le risque d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#)).

En tant qu'AINS, DIFLUNISAL ne traite PAS la maladie clinique et n'en empêche pas la progression.

En tant qu'AINS, DIFLUNISAL soulage uniquement les symptômes et réduit l'inflammation tant que le patient continue à le prendre.

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DIFLUNISAL dans la population pédiatrique n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'utilisation de ce médicament chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données probantes d'études cliniques et la pharmacovigilance indiquent que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Diflunisal est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au diflunisal ou à d'autres AINS, les patients présentant une hypersensibilité au diflunisal ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Contexte périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que DIFLUNISAL n'ait PAS été étudié dans cette population de patients, un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 étudié dans un tel contexte a entraîné une incidence accrue d'événements cardiovasculaires/thromboemboliques, d'infections, profondes de la plaie opératoire et de complications de la plaie sternale.
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du risque de parturition prolongée (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Chez les femmes qui allaitent, en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).
- En cas d'insuffisance cardiaque grave non maîtrisée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).
- En cas d'antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme).. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir présenté aucune réaction indésirable. Il est important de se rappeler qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)).
- En cas d'ulcère gastrique/duodéal/gastroduodéal actif, de saignement gastro-intestinal actif (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#)).
- En cas de saignements cérébrovasculaires ou d'autres troubles de saignement.
- En cas de maladie inflammatoire de l'intestin.
- En cas d'insuffisance hépatique grave ou de maladie active du foie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou d'une maladie rénale qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

- En cas d'hyperkaliémie connue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#)).
- Chez les enfants et les adolescents de moins de 12 ans.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Risque d'événements cardiovasculaires (CV) indésirables : cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (de classe II à IV selon la NYHA [New York Heart Association])** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

DIFLUNISAL est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (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 de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque plus important.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit DIFLUNISAL à un patient atteint de cardiopathie ischémique (y compris, mais SANS s'y limiter, un infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine), de maladie cérébrovasculaire (y compris, mais SANS s'y limiter, un accident vasculaire cérébral, des accidents ischémiques transitoires ou une amaurose fugace) ou d'insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV selon la NYHA).

L'utilisation d'AINS, tels que DIFLUNISAL, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer une augmentation de la tension artérielle ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#)).

Les essais cliniques randomisés portant sur DIFLUNISAL n'ont pas été conçus pour déceler des différences entre les événements cardiovasculaires dans un contexte chronique. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit DIFLUNISAL.

- **Risque d'événements gastro-intestinaux (GI) indésirables** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#)).

L'utilisation d'AINS, comme DIFLUNISAL, est associée à une incidence accrue d'événements indésirables gastro-intestinaux (comme une ulcération gastroduodénale/duodénale, une perforation, une occlusion, et un saignement gastro-intestinal).

- **Risque pendant la grossesse** : Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit DIFLUNISAL pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse. L'utilisation d'AINS à environ 20 semaines de grossesse ou plus tard peut causer une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et à une insuffisance rénale néonatale (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). L'utilisation de DIFLUNISAL est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du risque d'inertie utérine (parturition prolongée) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- DIFLUNISAL a un début d'action lent et une longue durée d'action.
- DIFLUNISAL produit une analgésie importante en une heure et une analgésie maximale en 2 à 4 heures. L'effet analgésique dure de 8 à 12 heures. Ces caractéristiques doivent être prises en compte lors de la prescription de ce médicament.
- L'utilisation de DIFLUNISAL doit se limiter à la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible (voir [1 INDICATIONS](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Douleur légère à modérée

Une dose initiale de 1 000 mg, suivie de 500 mg toutes les 12 heures, est recommandée pour la plupart des patients.

Une dose plus faible peut être appropriée en fonction de facteurs tels que la gravité de la douleur, la réponse du patient, le poids ou l'âge avancé; par exemple, une dose de départ de 500 mg, suivie de 250 mg toutes les 12 heures.

Arthrose et polyarthrite rhumatoïde

La posologie varie de 500 mg à 1 000 mg par jour en deux doses selon la réponse du patient.

Les doses d'entretien supérieures à 1 000 mg par jour ne sont pas recommandées.

Enfants (< 12 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Chez les personnes âgées, vulnérables et affaiblies, la dose doit être réduite à la plus faible teneur qui permet de maîtriser les symptômes, puis ajustée au besoin sous surveillance étroite (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Insuffisance rénale : Il faut envisager une dose réduite pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

DIFLUNISAL est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou de maladie rénale qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Insuffisance hépatique : Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent être surveillés de près et être maintenus à la dose quotidienne minimale efficace (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)). DIFLUNISAL est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance hépatique grave ou de maladie hépatique active (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4.4 Administration

DIFLUNISAL peut être administré avec de l'eau, du lait ou des repas.

Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être écrasés ni mâchés.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, lui dire de la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel. Le patient doit être avisé de ne pas prendre

deux doses en même temps.

5 SURDOSE

Symptômes

Des cas de surdose sont survenus et des décès ont été signalés. La plupart des patients se sont rétablis sans signe de séquelles permanentes. Les signes et symptômes les plus fréquents observés en cas de surdose étaient la somnolence, les vomissements, les nausées, la diarrhée, l'hyperventilation, la tachycardie, l'hyperhidrose, les acouphènes, la désorientation, la stupeur, et le coma. Une diminution du débit urinaire et un arrêt cardiorespiratoire ont également été signalés. La dose la plus faible de DIFLUNISAL à laquelle un décès a été signalé était de 15 g sans la présence d'autres médicaments. Des cas de décès ont été signalés à la suite d'une surdose mixte, qui comprenait 7,5 g de DIFLUNISAL. La dose habituellement mortelle n'a pas encore été déterminée.

Traitement

En cas de surdose, l'estomac doit être vidé en provoquant le vomissement ou par lavage gastrique. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive et recevoir un traitement symptomatique et d'appoint. En raison du degré élevé de liaison aux protéines, l'hémodialyse peut ne pas être efficace.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 250 mg et à 500 mg	Amidon, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, jaune FD&C n° 6, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

		Chaque comprimé pelliculé à 250 mg contient également du jaune D&C n° 10.
--	--	---

Description

Comprimés DIFLUNISAL à 250 mg : chaque comprimé orange pâle, biconvexe, pelliculé et en forme de gélule, portant l'inscription « D250 » sur un côté contient 250 mg de diflunisal. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnements unitaires de 100 comprimés.

Comprimés DIFLUNISAL à 500 mg : chaque comprimé orange, biconvexe, pelliculé et en forme de gélule, portant l'inscription « D500 » sur un côté contient 500 mg de diflunisal. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnements unitaires de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires. Il faut donc prendre des précautions particulières lorsqu'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Comme pour les autres AINS, il faut être prudent dans le cas du traitement des patients âgés, car ils sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, hépatique, ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, d'autres traitements qui ne font pas appel à des AINS doivent être envisagés.

L'utilisation de DIFLUNISAL avec d'autres AINS n'est PAS recommandée (à l'exception d'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire), vu le risque d'effets indésirables additifs et l'absence de données démontrant des avantages synergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique \[AAS\] ou autres AINS](#)).

L'acide acétylsalicylique a été associé au syndrome de Reye. Étant donné que DIFLUNISAL est un dérivé de l'acide salicylique, la possibilité de son association avec le syndrome de Reye ne peut pas être exclue.

Activité antipyrétique : DIFLUNISAL n'est pas recommandé comme agent antipyrétique. En doses uniques de 250, de 500, ou de 750 mg, DIFLUNISAL a entraîné des diminutions mesurables, mais non cliniquement utiles de la température chez les patients présentant de la

fièvre; toutefois, il faut envisager la possibilité qu'il masque la fièvre chez certains patients, en particulier dans le cas de doses chroniques ou élevées.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardiovasculaire

DIFLUNISAL est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (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 de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque plus important.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit DIFLUNISAL à des patients qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie cérébrovasculaire, ou de maladie rénale, comme l'un des facteurs ci-dessous (cette liste n'est PAS exhaustive)

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

L'utilisation d'AINS, tels que DIFLUNISAL, peut mener à l'apparition d'une hypertension ou à l'aggravation d'une hypertension préexistante, ce qui dans les deux cas peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires, comme il est décrit ci-dessus. La tension artérielle doit donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d'interrompre le traitement par DIFLUNISAL en cas d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension lorsqu'on utilise ce produit.

L'utilisation d'AINS, tels que DIFLUNISAL, peut induire une rétention liquidienne et un œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive par un mécanisme à médiation rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#)).

Chez les patients présentant un risque élevé d'événement CV indésirable, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS l'utilisation d'AINS doivent d'abord être envisagées. **Pour réduire au minimum le risque d'événement CV indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains patients peuvent éprouver des troubles de la vue, de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou des symptômes de dépression après avoir pris DIFLUNISAL. Les patients doivent donc être prudents lorsqu'ils effectuent des activités potentiellement dangereuses nécessitant de la vigilance.

Endocrinologie et métabolisme

Corticostéroïdes : DIFLUNISAL n'est PAS un substitut des corticostéroïdes. Il ne traite PAS l'insuffisance corticostéroïdienne. L'arrêt brusque d'un traitement par des corticostéroïdes peut provoquer l'exacerbation d'une maladie sensible à l'action des corticostéroïdes. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, le traitement doit être réduit progressivement si l'on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes](#)).

Appareil gastro-intestinal

Une toxicité GI grave (parfois mortelle), telle qu'une ulcération gastroduodénale/duodénale, une inflammation, une perforation, une occlusion, et un saignement gastro-intestinal, peut se produire en tout temps, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS tels que DIFLUNISAL. Des problèmes mineurs touchant le tractus gastro-intestinal supérieur (comme une dyspepsie) apparaissent couramment et en tout temps. Les professionnels de la santé doivent rester attentifs aux ulcérations et aux saignements chez les patients traités par DIFLUNISAL, même en l'absence de symptômes GI antérieurs. La plupart des déclarations spontanées d'événements GI mortels concernent des patients âgés ou affaiblis. Il faut donc prendre des précautions particulières lorsqu'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque d'événement GI indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Pour les patients à risque élevé, d'autres traitements qui ne font pas appel à des AINS doivent être envisagés (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Les patients doivent être informés des signes ou des symptômes de toxicité GI grave. Ils doivent être avisés de cesser la prise de DIFLUNISAL et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils présentent de tels symptômes. L'utilité d'une surveillance périodique en laboratoire n'a PAS été démontrée et n'a pas été adéquatement évaluée. La plupart des patients qui présentent un événement indésirable grave lié au tractus GI supérieur lors d'un traitement par des AINS n'ont aucun symptôme. Les ulcères du tractus GI supérieur, les saignements abondants ou les perforations causées par les AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois, et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant 1 an. Ces tendances se poursuivent et accroissent ainsi la probabilité d'un événement GI grave à un

moment quelconque du traitement. Même un traitement à court terme comporte des risques.

DIFLUNISAL doit être administré sous surveillance médicale étroite aux patients sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, notamment ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose, ou d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal. Dans de tels cas, le médecin doit évaluer les bienfaits du traitement par rapport aux risques éventuels.

Il faut demander aux patients sous AINS, y compris DIFLUNISAL, de communiquer immédiatement avec un médecin s'ils présentent des symptômes ou des signes évoquant un ulcère gastroduodéal ou un saignement gastro-intestinal.

En cas d'ulcère gastroduodéal soupçonné ou confirmé, ou en cas de perforation ou de saignement gastro-intestinal, le traitement par DIFLUNISAL doit être interrompu, un traitement approprié doit être instauré et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit DIFLUNISAL à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal/duodéal ou de saignement gastro-intestinal, car lorsqu'elles prennent des AINS, ces personnes ont un risque de saignement GI plus de 10 fois supérieur par rapport aux personnes qui ne présentent pas ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et de saignement GI, notons les suivants : Infection à *Helicobacter pylori*, âge avancé, utilisation prolongée d'AINS, consommation excessive d'alcool, tabagisme, mauvais état de santé général, ou traitement concomitant par n'importe lequel des produits ci-dessous.

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

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine ou d'antiacides puisse prévenir l'apparition d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettre la poursuite du traitement par DIFLUNISAL advenant de telles réactions. Lorsque DIFLUNISAL a été administré à des volontaires en bonne santé à raison de 500 mg deux fois par jour, la perte de sang dans les selles n'était pas significativement différente de celle observée avec le placebo. DIFLUNISAL à 1 000 mg deux fois par jour a entraîné une augmentation statistiquement significative de la perte de sang dans les selles.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à une hématurie, ou à une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Si de tels symptômes se manifestent et en l'absence d'une autre explication, interrompre le traitement par DIFLUNISAL afin de vérifier si les symptômes disparaissent. Cette mesure doit être prise avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

Hématologie

Les AINS inhibant la biosynthèse des prostaglandines interfèrent à des degrés variables avec la fonction plaquettaire. Les patients chez qui une telle action pourrait avoir des conséquences néfastes (comme ceux recevant des anticoagulants ou ceux souffrant d'hémophilie ou de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent DIFLUNISAL.

En tant qu'inhibiteur de la prostaglandine synthétase, DIFLUNISAL a un effet lié à la dose sur la fonction plaquettaire et le temps de saignement. Chez des volontaires en bonne santé, une administration de 250 mg deux fois par jour pendant 8 jours n'a eu aucun effet sur la fonction plaquettaire, et une administration de 500 mg deux fois par jour a eu un léger effet. À 1 000 mg deux fois par jour, DIFLUNISAL a inhibé la fonction plaquettaire. Contrairement à l'acide acétylsalicylique, ces effets de DIFLUNISAL étaient réversibles. Le temps de saignement n'a pas été modifié par une dose de 250 mg deux fois par jour, mais a été légèrement augmenté à 500 mg deux fois par jour. À une dose de 1 000 mg deux fois par jour, une augmentation plus importante s'est produite, mais elle n'était pas significativement différente sur le plan statistique de la variation dans le groupe sous placebo. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences néfastes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lors de l'administration de DIFLUNISAL.

Anticoagulants : De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de saignement. L'administration concomitante de DIFLUNISAL et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Même avec une surveillance thérapeutique du RIN, une augmentation des saignements peut survenir. (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Anticoagulants oraux](#))

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

L'efficacité de DIFLUNISAL et d'autres AINS en tant qu'antiplaquettaires n'a pas été démontrée. Ils ne doivent PAS être utilisés comme substitut de l'AAS ou d'autres antiplaquettaires en prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex. l'AAS) ne doivent PAS être interrompus. Certaines données probantes indiquent que l'utilisation des AINS avec l'AAS peut nettement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique \[AAS\] ou autres AINS](#)).

L'administration concomitante de DIFLUNISAL et d'AAS à faible dose augmente le risque d'ulcération GI et de complications associées.

Dyscrasies sanguines : Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique, et l'agranulocytose) associées à l'usage d'AINS sont rares, mais peuvent se produire et avoir des conséquences graves.

Une anémie est parfois observée chez les patients sous AINS (p. ex. DIFLUNISAL), qui peut être due à une rétention liquidienne, à une perte de sang dans l'appareil GI ou à un effet sur l'érythropoïèse décrit de façon incomplète. Les patients recevant un traitement à long terme par des AINS (p. ex. DIFLUNISAL) doivent faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématocrite s'ils manifestent un quelconque signe ou symptôme d'anémie ou de perte de sang.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme pour les autres AINS, une augmentation à la limite de la normale des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase [AST], alanine aminotransférase [ALT], phosphatase alcaline) peut se produire chez jusqu'à 15 % des patients. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent évoluer, demeurer essentiellement inchangées ou être transitoires. Des augmentations significatives (trois fois la limite supérieure normale) des taux de SGPT (ALT) ou de SGOT (AST) sont survenues lors d'essais cliniques contrôlés chez moins de 1 % des patients.

Si un patient présente des symptômes ou des signes évoquant une dysfonction hépatique, ou si son épreuve de la fonction hépatique révèle des résultats anormaux, il convient de l'examiner afin de surveiller l'apparition d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement par DIFLUNISAL. Des réactions hépatiques graves (notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, de nécrose du foie et d'insuffisance hépatique), dont certaines à l'issue fatale, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, on devrait interrompre le traitement par DIFLUNISAL si les résultats aux épreuves de la fonction hépatique continuent d'être anormaux ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie du foie apparaissent

(p. ex. ictère) ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie ou manifestations associées à une éruption cutanée), puisque des réactions hépatiques peuvent être mortelles.

Si DIFLUNISAL doit être prescrit en présence d'une dysfonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose (voir [Surveillance et épreuves de laboratoire, Fonction hépatique](#)).

Système immunitaire

Infection : DIFLUNISAL, tout comme les autres AINS, peut masquer les signes et les symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique : Dans de rares cas, les symptômes d'une méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec l'emploi de certains AINS. Les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposés à la maladie. Le professionnel de la santé doit donc surveiller l'apparition de telles complications chez ces patients.

Réactions d'hypersensibilité : Un syndrome d'hypersensibilité apparente potentiellement mortelle a été signalé. Ce syndrome multisystémique comprend des symptômes constitutionnels (fièvre, frissons) et des observations relatives à des troubles cutanés (voir [8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques, Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés](#)). Il peut également comprendre une atteinte des principaux organes (changements de la fonction hépatique, ictère, leucopénie, thrombopénie, éosinophilie, coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance rénale) et des résultats moins précis (adénite, arthralgie, arthrite, malaise, anorexie, désorientation).

Réactions anaphylactoïdes : Comme pour tous les AINS en général, des cas de réactions anaphylactoïdes se sont produits chez des patients sans exposition antérieure connue à DIFLUNISAL. De rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients sous DIFLUNISAL dans le cadre de la pharmacovigilance. DIFLUNISAL NE doit PAS être administré à des patients présentant la triade AAS. Ce complexe symptomatique se manifeste généralement chez les patients asthmatiques qui présentent une rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou un bronchospasme grave potentiellement mortel après la prise d'AAS ou d'autres AINS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Intolérance à l'AAS : DIFLUNISAL NE doit PAS être administré aux patients présentant le syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS) (rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie,

l'urticaire/œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. En outre, les personnes atteintes des problèmes médicaux mentionnés ci-dessus présentent un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS auparavant sans avoir manifesté aucun effet indésirable (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Sensibilité croisée : Les patients présentant une sensibilité à un AINS peuvent également être sensibles à tout autre AINS.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La surveillance et les essais suivants sont recommandés dans les différentes populations de patients traités par DIFLUNISAL. Cette liste n'est pas exhaustive.

Appareil cardiovasculaire : La tension artérielle doit être surveillée régulièrement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Hématologie : Il y a lieu de vérifier le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, la numération érythrocytaire, la leucocytémie et la numération plaquettaire chez les patients recevant un traitement à long terme par DIFLUNISAL. L'administration concomitante avec des anticoagulants exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Il faut surveiller les concentrations plasmatiques de lithium (en cas de prescription concomitante de lithium) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Lithium](#)).

Fonction hépatique : Il faut surveiller régulièrement les concentrations sériques de transaminase et de bilirubine pendant le traitement par DIFLUNISAL (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Ophtalmologie : Il faut effectuer un examen ophtalmologique à intervalles réguliers (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie](#)).

Grossesse : Si DIFLUNISAL est administré du milieu (environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre, on recommande de surveiller étroitement les femmes enceintes sous DIFLUNISAL pour vérifier le volume de liquide amniotique, car DIFLUNISAL peut faire réduire le volume de liquide amniotique et même entraîner un oligoamnios (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). L'utilisation de DIFLUNISAL est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Risque pendant la grossesse](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Fonction rénale : Pendant que le patient reçoit un traitement par DIFLUNISAL, il est conseillé de vérifier le taux de créatinine sérique, la clairance de la créatine et l'urémie. Il faut surveiller les électrolytes, y compris le potassium sérique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fonction neurologique

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, des acouphènes, une perte auditive ou de l'insomnie après avoir pris des AINS comme DIFLUNISAL. Les patients chez qui ces effets indésirables se manifestent doivent faire preuve de prudence s'ils doivent accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

Ophthalmologie

Des cas de vision trouble ou de baisse de l'acuité visuelle ont été signalés après la prise de DIFLUNISAL et d'autres AINS. Si de tels symptômes se produisent, il faut interrompre le traitement par DIFLUNISAL et effectuer un examen ophtalmologique. Un examen ophtalmologique doit être réalisé périodiquement chez les patients recevant DIFLUNISAL pendant une longue période.

Considérations périopératoires

Se reporter à la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Psychiatrie

Certains patients peuvent présenter une dépression pendant l'utilisation d'AINS, comme DIFLUNISAL.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux, y compris DIFLUNISAL, a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a signalé l'apparition de néphrites interstitielles aiguës, d'une hématurie, d'une protéinurie légère ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

Une insuffisance rénale due à l'utilisation d'AINS a été observée chez des patients atteints d'affections prérénales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Dans ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de la perfusion rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut faire diminuer la synthèse des prostaglandines entraînant une dysfonction rénale. Les patients les plus susceptibles de présenter ce type de réaction sont ceux qui ont une insuffisance rénale préexistante (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les patients qui suivent un régime à faible teneur en sel,

ceux qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une dysfonction hépatique, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine, des diurétiques et les personnes âgées. On a signalé une insuffisance rénale grave ou présentant un danger de mort chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou réduite après un traitement de courte durée par des AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex. déshydratation due à une gastro-entérite). L'arrêt du traitement par des AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on instaure un traitement par des AINS, tels que DIFLUNISAL, chez des patients fortement déshydratés. Ces patients doivent être réhydratés avant l'instauration du traitement. La prudence est également recommandée chez les patients ayant une maladie rénale préexistante.

Le diflunisal et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, il faut utiliser ce médicament avec grande prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées. Dans ces cas, il faut prévoir des doses inférieures de DIFLUNISAL et les patients doivent être surveillés étroitement. (voir [Surveillance et épreuves de laboratoire, Fonction rénale](#)).

Pendant le traitement à long terme ou chez les patients qui peuvent avoir une réserve rénale réduite, la fonction rénale doit être surveillée régulièrement.

Maladie rénale avancée : Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Équilibre hydroélectrolytique : L'utilisation d'AINS, tels que DIFLUNISAL, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose. Cet effet peut à son tour provoquer une rétention liquidienne et un œdème, avec pour conséquences une augmentation de la tension artérielle et une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit DIFLUNISAL à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, une fonction cardiaque altérée, de l'hypertension, un âge avancé ou d'autres affections prédisposant à une rétention liquidienne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

L'utilisation d'AINS, tels que DIFLUNISAL, peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez ceux qui prennent en concomitance des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Les électrolytes doivent être surveillés régulièrement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Effet uricosurique : Chez des volontaires en bonne santé, une augmentation de la clairance rénale de l'acide urique et une diminution du taux d'acide urique sérique ont été observées lorsque DIFLUNISAL était administré à raison de 500 mg ou de 750 mg par jour en doses fractionnées. Les patients recevant un traitement à long terme par DIFLUNISAL à raison de 500 mg à 1 000 mg par jour en doses fractionnées ont présenté une réduction rapide et constante des taux moyens d'acide urique sérique, qui ont été réduits jusqu'à 1,4 mg %. On ignore si DIFLUNISAL interfère avec l'activité d'autres uricosuriques.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

L'utilisation de DIFLUNISAL, comme dans le cas de tout médicament qui inhibe la synthèse de la cyclo-oxygénase/des prostaglandines, peut nuire à la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes qui essayent de devenir enceintes. C'est pourquoi le retrait de DIFLUNISAL doit être envisagé chez les femmes qui ont des difficultés de conception ou qui subissent des examens pour cause d'infertilité.

- **Risque tératogène**

Une dose de 60 mg/kg/jour de DIFLUNISAL (équivalant à deux fois la dose maximale chez l'humain) a été toxique pour la mère et l'embryon, et tératogène chez le lapin. Dans trois des six études menées chez le lapin, des signes de tératogénicité ont été observés à des doses allant de 40 à 50 mg/kg/jour. Des études de tératologie menées chez la souris, à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour, et chez le rat à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour, n'ont révélé aucun danger pour le fœtus attribuable à DIFLUNISAL. Il a été montré que l'AAS et d'autres salicylates étaient tératogènes chez une grande variété d'espèces, y compris le rat et le lapin, à des doses allant de 50 à 400 mg/kg/jour (environ une à huit fois la dose chez l'humain).

Chez le rat, à une dose d'une fois et demie la dose maximale chez l'humain, on a observé une augmentation de la durée moyenne de la gestation. Des augmentations similaires de la durée de la gestation ont été observées avec l'AAS, l'indométacine et la phénylbutazone, et peuvent être liées à l'inhibition de la prostaglandine synthétase. Les médicaments de cette classe peuvent causer une dystocie et retarder la parturition chez les femelles gravides (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

En raison de l'effet connu des médicaments de cette classe sur le système cardiovasculaire fœtal humain (obturation du canal artériel), l'utilisation de DIFLUNISAL pendant le troisième trimestre de la grossesse n'est pas recommandée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Appareil respiratoire

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

Peau

Réactions cutanées graves : L'utilisation de certains AINS, comme DIFLUNISAL, a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, potentiellement mortelles ou mortelles après la commercialisation du produit, notamment les suivantes :

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS),
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Nécrolyse épidermique toxique
- Érythrodermie
- Érythème polymorphe

Les patients semblent présenter un risque plus élevé de ces événements au début du traitement; en général, les cas surviennent pendant le premier mois du traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré. Il faut aviser les patients de cesser la prise d'AINS dès la première manifestation d'une éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et de contacter immédiatement leur médecin pour une évaluation et des conseils, notamment en ce qui concerne les traitements à interrompre.

Le syndrome de DRESS se caractérise habituellement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, des éruptions cutanées, une lymphadénopathie ou une enflure du visage. Les autres manifestations cliniques peuvent comprendre l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite ou la myosite. Le syndrome de DRESS peut parfois ressembler à une infection virale aiguë, et l'éosinophilie est souvent présente. Étant donné que ce trouble est variable dans sa présentation, d'autres systèmes d'organes qui ne figurent pas ici peuvent être touchés. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité (p. ex. fièvre ou lymphadénopathie) peuvent être présentes, même si les éruptions cutanées ne sont pas évidentes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de DIFLUNISAL est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de grossesse en raison du risque de parturition prolongée et du risque d'obturation prématurée du canal artériel (voir [2 CONTRE-INDICATIONS et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). La prudence est recommandée lorsqu'on prescrit DIFLUNISAL pendant le premier et le deuxième trimestre de

la grossesse, en particulier du milieu jusqu'à la fin du deuxième trimestre de la grossesse (à environ 20 semaines) en raison du risque de dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale.

Selon des études publiées et des rapports de pharmacovigilance, l'utilisation d'AINS chez la mère à environ 20 semaines de grossesse (ou plus tard pendant la grossesse) est associée à une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale. Il a été montré que les AINS entraînent une réduction significative de la production d'urine fœtale avant la réduction du volume de liquide amniotique. Il y a eu un nombre limité de cas signalés où l'utilisation d'AINS chez la mère était associée à une dysfonction rénale néonatale et à une insuffisance rénale sans oligoamnios; certains de ces cas étaient irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces issues indésirables sont observées, en moyenne, après des jours ou des semaines de traitement; par contre, des cas d'oligoamnios ont rarement été signalés dès les 48 heures suivant l'instauration d'un traitement par des AINS. Les complications liées à un oligoamnios prolongé peuvent inclure des contractures des membres et une maturation pulmonaire retardée. Dans certains cas d'insuffisance rénale néonatale survenus après la commercialisation du produit, des interventions effractives comme l'exsanguinotransfusion ou la dialyse étaient requises.

Si, après une évaluation soigneuse des risques et bienfaits, l'administration d'AINS est jugée nécessaire du milieu (à environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre de grossesse, l'utilisation doit se limiter à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. On recommande d'envisager une surveillance échographique du liquide amniotique si le traitement par DIFLUNISAL s'étend au-delà de 48 heures. On recommande aussi l'interruption de la prise d'AINS si un oligoamnios apparaît, puis un suivi médical approprié.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse ou au développement embryofœtal. Les données des études épidémiologiques semblent indiquer un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.

Chez les animaux, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes avant et après l'implantation ainsi qu'une létalité embryofœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations (notamment des malformations cardiovasculaires) ont été signalées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

L'utilisation de DIFLUNISAL est déconseillée au moment du travail et de l'accouchement, car en raison de son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, DIFLUNISAL pourrait nuire à

la circulation sanguine fœtale et inhiber les contractions utérines, ce qui peut accroître le risque d'hémorragie utérine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

DIFLUNISAL est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Le diflunisal est excrété dans le lait humain à des concentrations de 2 à 7 % de celles du plasma (voir [10.3 Pharmacocinétique, Distribution](#)). Étant donné le risque d'effets indésirables graves associés à DIFLUNISAL chez le nourrisson allaité, une décision doit être prise quant à l'instauration de l'allaitement ou de l'administration du médicament, selon l'importance du traitement pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DIFLUNISAL chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'utilisation de ce médicament chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés de plus de 65 ans (appelés « personnes âgées » ou « patients âgés » dans le présent document), qui sont vulnérables ou affaiblis, sont plus susceptibles de présenter une variété d'effets indésirables provoqués par des AINS. L'incidence de ces réactions indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. La plupart des complications mortelles touchant le tractus GI surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru de lésion de la partie inférieure de l'œsophage, y compris une ulcération et des saignements. Pour ces patients, il faut envisager une dose initiale plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une surveillance étroite (voir [9.4 Posologie recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les AINS sont de nature gastro-intestinale, le plus grave étant l'ulcère gastroduodéal avec ou sans hémorragie. Des décès sont survenus occasionnellement, en particulier chez les patients âgés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Les effets indésirables suivants ont été observés dans le cadre d'essais cliniques contrôlés ou depuis la commercialisation du médicament.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés avec DIFLUNISAL

	Incidence (3 à 9 %)	Incidence (1 à 3 %)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		acouphène
Troubles gastro-intestinaux	nausées dyspepsie douleur GI diarrhée	vomissements constipation flatulence (gaz)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		fatigue
Troubles du système nerveux	céphalées	étourdissements sommolence insomnie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	éruption cutanée	

Lien de causalité inconnu : D'autres réactions ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques ou depuis la commercialisation du médicament, mais elles sont survenues dans des circonstances où un lien de causalité n'a pas pu être établi. Cependant, dans ces cas rarement signalés, cette possibilité ne peut pas être exclue. Par conséquent, ces effets indésirables sont énumérés ci-dessous pour prévenir les médecins de leur survenue.

Troubles cardiaques : Palpitations, syncope.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Douleur thoracique.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Crampes musculaires.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée.

Troubles rénaux et urinaires : Syndrome néphrotique.

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables moins fréquents du médicament (< 1 %)

Les effets indésirables suivants ont été signalés à une incidence inférieure à 1 % dans le cadre d'essais cliniques contrôlés ou depuis la commercialisation du médicament.

Affections hématologiques et du système lymphatique : Thrombopénie, leucopénie, pancytopénie, agranulocytose (rarement), anémie hémolytique.

Troubles oculaires : Troubles visuels transitoires (y compris une vision trouble).

Troubles gastro-intestinaux : Ulcère gastroduodéal, saignement gastro-intestinal, perforation gastro-intestinale, gastrite, stomatite.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Asthénie, œdème, hyperhidrose..

Foie et voies biliaires : Ictère, cholestase, anomalies de la fonction hépatique, hépatite.

Troubles du système immunitaire : Réaction anaphylactique aiguë avec bronchospasme, œdème de Quincke, vascularite d'hypersensibilité, syndrome d'hypersensibilité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Troubles métaboliques et de la nutrition : Anorexie.

Troubles du système nerveux : Vertige, sensation de tête légère, paresthésie.

Troubles mentaux : Nervosité, dépression, hallucinations, confusion.

Troubles rénaux et urinaires : Dysurie, insuffisance rénale, néphrite interstitielle, hématurie, protéinurie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliative, prurit, assèchement des muqueuses, photosensibilité, urticaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Il n'existe aucune étude en particulier concernant les effets sur la capacité à conduire des véhicules ou à faire fonctionner des machines. Les patients qui présentent des troubles de la vue ou d'autres effets sur le système nerveux central pendant le traitement devraient s'abstenir de ce type d'activités (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)).

L'utilisation concomitante d'alcool avec un AINS peut augmenter le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux, comme l'ulcération et l'hémorragie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent Tableau 3 repose sur des études ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS	EC	<p>Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1.</p> <p>Des effets indésirables graves touchant le tractus gastro-intestinal se sont produits lorsque DIFLUNISAL était administré en concomitance avec d'autres AINS. Les renseignements suivants ont été obtenus à partir d'études menées chez des volontaires en bonne santé.</p> <p>Chez des volontaires en bonne santé, une légère diminution des concentrations de DIFLUNISAL a été observée lorsque de multiples doses de DIFLUNISAL et d'acide acétylsalicylique ont été administrées en concomitance.</p>	<p>L'utilisation concomitante de DIFLUNISAL et de tout autre AINS, y compris ceux en vente libre (comme l'AAS et l'ibuprofène), pour leurs effets analgésiques ou anti-inflammatoires n'est PAS recommandée en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs.</p> <p>Seule exception, l'AAS à faible dose peut être administré à titre de protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS est utilisé pour son effet analgésique/anti-inflammatoire, en gardant à l'esprit qu'un traitement d'association par des AINS est associé à des effets indésirables additifs.</p>

Nom propre/nom usuel	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	EC	L'administration concomitante de DIFLUNISAL et d'acétaminophène à des volontaires en bonne santé a entraîné une augmentation significative des taux plasmatiques d'acétaminophène. L'acétaminophène n'a eu aucun effet sur les taux plasmatiques de diflunisal.	L'acétaminophène administré à des doses élevées a été associé à une hépatotoxicité; l'administration concomitante de DIFLUNISAL et d'acétaminophène doit être utilisée avec prudence, avec surveillance étroite des patients.
Indométacine	EC	L'administration de DIFLUNISAL à des volontaires en bonne santé recevant de l'indométacine a diminué la clairance rénale et a considérablement augmenté les taux plasmatiques d'indométacine. De plus, l'utilisation concomitante d'indométacine et de DIFLUNISAL a été associée à une hémorragie gastro-intestinale mortelle.	L'indométacine et DIFLUNISAL ne doivent pas être utilisés en concomitance.

Nom propre/nom usuel	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Naproxène	EC	L'administration concomitante de DIFLUNISAL et de naproxène chez des volontaires en bonne santé n'a eu aucun effet sur les taux plasmatiques de naproxène, mais a significativement diminué l'excrétion urinaire du naproxène et de son métabolite glucuroconjugué. Le naproxène n'a eu aucun effet sur les taux plasmatiques de diflunisal.	
Sulindac	EC	L'administration concomitante de DIFLUNISAL et de sulindac chez des volontaires en bonne santé a entraîné une diminution d'environ un tiers des concentrations plasmatiques du métabolite actif du sulfure de sulindac.	

Nom propre/nom usuel	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Antiacides	T	<p>L'administration concomitante d'antiacides peut réduire les taux plasmatiques de DIFLUNISAL. Cet effet est faible avec des doses occasionnelles d'antiacides, mais peut être cliniquement significatif lorsque des antiacides sont utilisés de façon continue.</p> <p>L'administration concomitante de suspension d'hydroxyde d'aluminium réduit considérablement l'absorption du diflunisal d'environ 40 %.</p>	
Antihypertenseurs p. ex. inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou bêtabloquants (y compris le propranolol)	T	<p>Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des IECA, des ARA ou des bêtabloquants.</p> <p>Les associations d'IECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie.</p>	<p>La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être étroitement surveillées dans ces cas, car il peut arriver que la tension artérielle augmente de façon substantielle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique).</p>

Nom propre/nom usuel	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Antiplaquettaires (y compris l'AAS)	T	Il y a un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction plaquettaire, lorsque les antiplaquettaires sont associés à des AINS tels que DIFLUNISAL (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Effets antiplaquettaires).	Surveiller les patients pour déceler des signes de saignement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).
Cyclosporine	T	Risque accru de néphrotoxicité, en particulier chez les sujets âgés.	Surveiller les patients pour déceler les signes de détérioration de la fonction rénale. Surveiller la modification posologique.
Digoxine	T	Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques de glucosides. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été démontrée entre DIFLUNISAL et la digoxine.	La prudence est recommandée, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car les AINS peuvent réduire la fonction rénale et diminuer la clairance rénale des glucosides cardiotoniques. Surveiller les taux sériques de digoxine

Nom propre/nom usuel	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Diurétiques p. ex. furosémide	EC	Des études cliniques et des observations après la commercialisation du produit ont montré que les AINS peuvent réduire les effets des diurétiques. Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de DIFLUNISAL et de furosémide n'a eu aucun effet sur l'activité diurétique du furosémide. DIFLUNISAL a diminué l'effet hyperuricémique du furosémide.	Les patients sous diurétiques présentent un risque accru d'insuffisance rénale secondaire à une diminution du débit sanguin rénal causée par l'inhibition des prostaglandines (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale). Observer les patients pour déceler des signes de détérioration de la fonction rénale et pour confirmer l'efficacité des diurétiques, y compris les effets antihypertenseurs.
Hydrochlorothiazide	EC	Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de DIFLUNISAL et d'hydrochlorothiazide a entraîné une augmentation importante des taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide. DIFLUNISAL a diminué l'effet hyperuricémique de l'hydrochlorothiazide.	

Nom propre/nom usuel	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Glucocorticoïdes	EC	<p>Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'événements GI indésirables tels que des ulcérations et des saignements, particulièrement chez les personnes âgées de plus de 65 ans.</p>	<p>Surveiller les patients, en particulier ceux âgés de plus de 65 ans, pour déceler tout signe de saignement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal).</p>
Lithium	EC	<p>On a signalé que l'utilisation concomitante d'AINS et de lithium augmentait les concentrations plasmatiques de lithium à l'état d'équilibre.</p> <p>Les AINS ont produit des augmentations des taux plasmatiques de lithium et des réductions de la clairance rénale du lithium. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale a diminué d'environ 20 %. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par les AINS.</p>	<p>Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de lithium au début de l'utilisation d'AINS, pendant le traitement et après l'utilisation concomitante.</p>

Nom propre/nom usuel	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Méthotrexate	É	Il a été signalé que les AINS diminuait la sécrétion tubulaire de méthotrexate et potentialisaient sa toxicité (p. ex. neutropénie, thrombocytopenie, dysfonctionnement rénal).	Il faut donc administrer DIFLUNISAL avec prudence aux patients qui reçoivent du méthotrexate. Surveiller les patients pour déceler une toxicité associée au méthotrexate.
Anticoagulants oraux	EC	Chez certains volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de DIFLUNISAL et de warfarine ou d'acénocoumarol a entraîné une prolongation du temps de prothrombine. Cet effet peut se produire parce que le diflunisal déplace de façon concurrentielle les coumarines des sites de liaison aux protéines.	Par conséquent, lorsque DIFLUNISAL est administré avec des anticoagulants oraux, le temps de prothrombine doit être étroitement surveillé pendant et plusieurs jours après l'administration concomitante des médicaments. Il peut être nécessaire de modifier la posologie des anticoagulants oraux.

Nom propre/nom usuel	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)		<p>La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase.</p> <p>Des études épidémiologiques cas-témoins et de cohortes ont montré que l'utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et d'un AINS peut accroître davantage le risque d'hémorragie que la prise d'un AINS seul.</p> <p>L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcérations et de saignements gastro-intestinaux (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal).</p>	Surveiller les patients pour déceler des signes de saignement.
Tacrolimus		Augmentation possible du risque de néphrotoxicité lorsque des AINS sont administrés avec le tacrolimus, en particulier chez les sujets âgés.	<p>Surveiller les patients pour effectuer la modification posologique nécessaire.</p> <p>Surveiller les patients pour déceler les signes de détérioration de la fonction rénale.</p>

Nom propre/nom usuel	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Hypoglycémiants oraux p. ex. tolbutamide	EC	Des études <i>in vitro</i> menées sur le plasma et le sérum humains ont indiqué que le diflunisal était fortement lié aux protéines (> 95 %). Par conséquent, DIFLUNISAL peut agir par compétition avec des médicaments comme les hypoglycémiants oraux en occupant les sites des récepteurs. Aucun effet significatif n'a été observé chez les patients atteints de diabète traités par DIFLUNISAL et le tolbutamide sur les taux plasmatiques de tolbutamide ou sur la glycémie à jeun.	Les patients doivent être surveillés.
Antibactériens de la famille des quinolones	É	Des cas isolés de convulsions ont été signalés en raison de l'utilisation concomitante de quinolones et d'AINS	Les patients devraient être surveillés au cas où un ajustement posologique s'imposerait.

É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le diflunisal est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ayant des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques.

Le mécanisme précis des actions analgésiques et anti-inflammatoires du diflunisal n'est pas connu, mais il semble être un analgésique à action périphérique. Le diflunisal est un inhibiteur de la prostaglandine synthétase. Chez les animaux, les prostaglandines sensibilisent les nerfs afférents et potentialisent l'action de la bradykinine dans l'induction de la douleur. Étant donné que les prostaglandines font partie des médiateurs de la douleur et de l'inflammation, le mode d'action du diflunisal peut être attribuable en partie à une diminution des prostaglandines dans les tissus périphériques.

10.2 Pharmacodynamie

Le diflunisal restaure le seuil de douleur de la patte du rat (inflammation par injection de levure) à une dose normale de 4,6 mg/kg par voie orale, comparativement à 2,2 mg/kg par voie orale pour l'indométacine et à 87 mg/kg par voie orale pour l'acide acétylsalicylique.

Dans le cadre de l'épreuve standard d'inflammation du pied induite par la carraghénine chez le rat, le diflunisal à 9,8 mg/kg administré par voie orale 1 heure avant l'injection de la carraghénine a réduit l'enflure de 50 %. La dose efficace médiane (DE₅₀) d'AAS était de 89,2 mg/kg. Si la période de test a été retardée de sorte que le médicament a été administré 6 heures avant la carraghénine, la DE₅₀ pour le diflunisal était de 9,5 mg/kg. Ce fait indique une durée d'action relativement longue.

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique

Comme dans le cas de l'acide salicylique, la pharmacocinétique dépendante de la concentration prévaut lorsque le diflunisal est administré; un doublement de la dose produit plus que le doublement de l'accumulation du médicament.

L'effet devient plus apparent avec des doses répétitives. Après l'administration de doses uniques, des concentrations plasmatiques maximales de 41 ± 11 µg/mL (moyenne \pm écart-type) ont été observées après l'administration de doses de 250 mg; 87 ± 17 µg/mL après

l'administration de doses de 500 mg et 124 ± 11 µg/mL après l'administration de doses uniques de 1 000 mg.. Toutefois, après l'administration de 250 mg deux fois par jour, une concentration maximale moyenne de 56 ± 14 µg/mL a été observée au jour 8, alors que la concentration maximale moyenne après 500 mg deux fois par jour pendant 11 jours était de 190 ± 33 µg/mL. La demi-vie plasmatique du diflunisal est comprise entre 8 et 12 heures. En raison de sa longue demi-vie et de sa pharmacocinétique non linéaire, plusieurs jours sont nécessaires pour que les concentrations plasmatiques de diflunisal atteignent l'état d'équilibre après l'administration de doses multiples. Pour cette raison, une dose d'attaque initiale est nécessaire afin de réduire le temps nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre, et de 2 à 3 jours d'observation sont nécessaires pour évaluer les changements dans les schémas thérapeutiques si on n'utilise pas de dose d'attaque.

Absorption

L'absorption du diflunisal administré par voie orale est pratiquement complète chez le chien et le rat. Chez le chien, les concentrations plasmatiques maximales, après une dose orale de 10 mg/kg de diflunisal $^{14}\text{COOH}$, ont été obtenues en 1 heure. Les concentrations plasmatiques de diflunisal à 50 et 100 mg/kg/jour étaient en moyenne de 45 et 53 µg/mL. Aucune accumulation à long terme du médicament n'a été observée dans le plasma, même avec des doses de 100 mg/kg/jour.

Chez le rat, les concentrations plasmatiques maximales sont survenues 1 heure après l'administration d'une dose orale de 10 mg/kg et les concentrations plasmatiques subséquentes se rapprochaient de celles d'une dose intraveineuse. Les concentrations plasmatiques de radioactivité après 24 heures étaient à peine détectables.

Le diflunisal est rapidement et complètement absorbé après l'administration orale; les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes entre 2 et 3 heures.

Distribution

La distribution de la radioactivité chez les rats ayant reçu du diflunisal $^{14}\text{COOH}$ a généralement suivi celle de l'eau dans le corps. Après 24 heures, des traces de radioactivité (0,6 µg/g ou moins) ont été observées dans le plasma, les globules rouges, les reins, et les muscles squelettiques. Aucune radioactivité n'a été observée dans le foie, la rate, le cœur, les ganglions lymphatiques mésentériques, les surrénales, les testicules, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin, les poumons, le cerveau, ou le tissu adipeux.

Des études portant sur des échantillons de plasma provenant de chiens recevant des doses de diflunisal, ainsi que des études in vitro menées sur le plasma et le sérum humains, indiquent que le diflunisal était fortement lié aux protéines (> 95 %).

Des études sur les babouins visant à déterminer le passage à travers la barrière hémato-encéphalique ont montré que seules de petites quantités de diflunisal, dans des conditions normales ou acidotiques, sont transportées dans le liquide céphalorachidien (LCR). Le rapport des concentrations dans le sang et le LCR après l'administration de doses intraveineuses de 50 mg/kg ou de doses orales de 100 mg/kg de diflunisal était de 100:1.

Le diflunisal se trouve dans le lait humain à des concentrations de 2 à 7 % de celles du plasma (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)). Plus de 99 % du diflunisal dans le plasma se lie aux protéines.

Métabolisme

L'absorption, la distribution, l'excrétion et la destinée métabolique du diflunisal ont été étudiées chez le chien et le rat.

Élimination

Chez le rat et le chien, l'excrétion de la radioactivité après l'administration d'une dose orale de diflunisal était semblable à celle provenant d'une dose intraveineuse, ce qui indique une absorption orale complète du composé. Le médicament a été excrété presque entièrement sous forme conjuguée chez le chien et le rat.

Le médicament est excrété dans l'urine sous forme de deux dérivés glucuroconjugués solubles, représentant environ 90 % de la dose administrée. Peu ou pas de diflunisal est excrété dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Grossesse et allaitement : Le diflunisal se trouve dans le lait humain à des concentrations de 2 à 7 % de celles du plasma.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à la température ambiante (15°C à 30 C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Garder le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

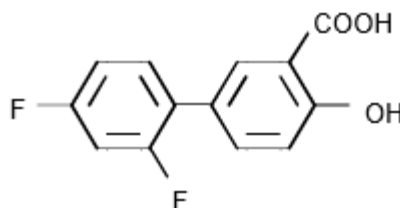
Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Diflunisal
Nom chimique :	Acide 2',4'-difluoro-4-hydroxy-3-biphénylcarboxylique
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₃ H ₈ F ₂ O ₃ et 250,20
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Le diflunisal est un composé cristallin blanc stable, dont le point de fusion se situe entre 211 et 213 °C. Il est pratiquement insoluble dans l'eau à un pH neutre ou acide. Comme il s'agit d'un acide organique, il se dissout facilement dans les solutions alcalines diluées pour donner une solution modérément stable à température ambiante. Il est soluble dans la plupart des solvants organiques, y compris l'éthanol, le méthanol et l'acétone.
-------------------------------	---

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité a été menée auprès de volontaires humains en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption du diflunisal après l'administration d'une dose orale unique de 500 mg de DIFLUNISAL et de DOLOBID (diflunisal) en comprimés à 500 mg ont été mesurés et comparés.

Les résultats de l'étude de biodisponibilité sont résumés au tableau 4.

Tableau 4 : Résultats d'une étude de biodisponibilité comparant DIFLUNISAL à DOLOBID

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		Rapport des moyennes (%)
	Diflunisal	Dolobid (diflunisal, NSAID)	
ASC _T (µg•h/mL)	885 910 (25)	900 922 (24)	98,3
ASC _I (µg•h/mL)	907 933 (25)	923 945 (24)	98,3
C _{max} (µg/mL)	63,5 64,5 (18)	69,9 71,0 (19)	90,8
T _{max} * (h)	2,95 (1,15)	2,82 (1,14)	Sans objet
t _½ * (h)	9,94 (1,75)	10,07 (1,48)	Sans objet

* Dans le cas des paramètres T_{max} et t_½, il s'agit de moyennes arithmétiques (écarts-types).
CV = cardiovasculaire, ASC_T = aire sous la courbe en fonction du temps, ASC_I = aire sous la courbe en fonction du temps, du temps 0 extrapolé jusqu'à l'infini, C_{max} = concentration plasmatique maximale, T_{max} = délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale, T_½ = demie-vie

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

DL ₅₀ (et seuil de probabilité de 95 % incluant – sexes combinés seulement – les limites de confiance de 20 %) en mg/kg.		
ESPÈCE	SEXE	Orale
Souris*	F	412 (319 à 532)
	M	423 (289 à 619)
	Combinés	412 (344 à 494)
Rat*	F	425 (289 à 626)
	M	605 (474 à 772)
	Combinés	485 (406 à 579)

* Six groupes, chacun comportant cinq animaux de chaque sexe, ont reçu la substance étudiée, le diflunisal, à des doses espacées sur une échelle logarithmique.

F = femelle, M = mâle

En général, la mortalité est survenue sur une période de 24 heures suivant l'administration chez la souris, et sur une période de 4 heures chez le rat.

Les signes de toxicité systémique comprenaient les suivants : horripilation ou pâleur, léthargie, diminution de l'activité motrice, courbure du dos, ptose, ou coma.

La nécropsie de ces animaux a généralement démontré une pâleur des reins, du foie ou de la rate, une rougeur de l'estomac ou de l'intestin grêle ou une substance mucoïde rouge foncé (ou pâle) dans l'intestin grêle, des pétéchies dans le foie, une rougeur des poumons, l'élargissement des plis ou des foyers foncés sur la muqueuse de la partie glandulaire de l'estomac.

Chez le chien, des doses orales uniques de diflunisal de 100 à 200 mg/kg ont causé des vomissements et de la diarrhée.

Toxicité subaiguë et chronique

Chien

Étude de 13 semaines : Le diflunisal a été administré par voie orale à des chiots beagle âgés de 4 à 5 jours à des doses de 10, 20, 40, et 80 mg/kg/jour pendant une période maximale de

13 semaines. Quatre des six chiots ayant reçu 80 mg/kg/jour sont morts après 2 à 10 doses. Un des huit chiots ayant reçu 40 mg/kg/jour est mort après 13 doses. Des cataractes bilatérales ont été observées chez les deux chiots survivants ayant reçu 80 mg/kg/jour après un mois de traitement, après quoi la posologie a été interrompue. Douze jours après l'arrêt du traitement, la taille et la densité de ces cataractes ont commencé à diminuer, et au jour 61 après l'arrêt du traitement, les cataractes étaient à peine visibles. Les chiots mâles ayant reçu 40 mg/kg/jour ont présenté une diminution de 31 % du gain pondéral moyen par rapport aux témoins mâles. Dans une étude similaire, l'administration de 80 mg/kg/jour de diflunisal à des chiots plus âgés (25 jours) a entraîné une mortalité plus faible et n'a pas provoqué de cataractes ni d'autres changements oculaires.

Étude de 3 mois : Des groupes de 2 mâles et de 2 femelles de race pure beagle âgés d'environ 11 mois ont reçu du diflunisal par voie orale à des doses de 12,5, 25, 50, ou 100 mg/kg/jour pendant 14 semaines. Des vomissements ont été observés dans les groupes recevant 50 et 100 mg/kg/jour. Du ptyalisme s'est produit chez tous les chiens recevant 100 mg/kg/jour. La diminution moyenne de la concentration d'hémoglobine était de 2,1 à 2,9 g/100 mL et la diminution moyenne de l'hématocrite était de 3 à 6 % chez les chiens ayant reçu du diflunisal à 100 mg/kg/jour au cours des 4^e, 8^e, et 12^e semaines de l'étude. Une diminution des protéines sériques a été observée à une ou deux occasions chez chacun des 4 chiens recevant du diflunisal à 100 mg/kg/jour et chez 2 des 4 chiens recevant 50 mg/kg/jour. Les résultats post-mortem attribuables à l'administration de diflunisal étaient les suivants : Ulcération gastrique chez 1 chien sur 4 ayant reçu 50 mg/kg/jour et chez 2 chiens sur 4 ayant reçu 100 mg/kg/jour, hémorragie multifocale dans le côlon de 1 chien ayant reçu 12,5 mg/kg/jour et de 1 chien ayant reçu 25 mg/kg/jour, et œdème papillaire rénal chez 2 chiens ayant reçu 100 mg/kg/jour.

Étude de 27 à 58 semaines : Des groupes de 5 mâles et de 5 femelles de race pure beagle âgés de 9 à 12 mois ont reçu des doses orales de diflunisal de 10, 20, ou 40 mg/kg/jour. Deux chiens mâles et deux chiens femelles de chaque groupe ont été sacrifiés à la 27^e semaine, alors que les six autres chiens ont été sacrifiés à la 58^e semaine. Un ulcère gastrique de 2 mm de diamètre a été observé chez l'un des chiens femelles sacrifiés ayant reçu la dose élevée après 27 semaines. Un ulcère de 2 mm de diamètre avec hémorragie a été observé dans la muqueuse fundique de l'estomac d'une femelle sacrifiée ayant reçu la dose moyenne après 58 semaines.

Rat

Étude de 30 jours : Le diflunisal administré par voie orale à des rats nouveau-nés (4 de chaque sexe) à des doses de 100 ou 140 mg/kg/jour du jour 1 au jour 30 après la naissance a entraîné une diminution du gain pondéral moyen de 20 % et 22 % respectivement chez les femelles et de 9 % et 22 % chez les mâles.

Étude de 3 mois : Le diflunisal a été administré par voie orale à des groupes composés de 15 rats mâles et de 15 rats femelles à des doses de 12,5, 25, 50, et 100 mg/kg/jour pendant

14 semaines. Un animal est mort à la dose la plus élevée en raison d'une entérite ulcéreuse, de perforations de l'intestin grêle et d'une péritonite. On a observé une légère augmentation du poids du foie chez les femelles recevant 100 mg/kg/jour et chez les mâles recevant 25, 50 et 100 mg/kg/jour. Un œdème papillaire rénal a été observé chez 1 mâle et 1 femelle recevant 100 mg/kg/jour; une nécrose focale de la muqueuse gastrique chez 2 mâles recevant 100 mg/kg/jour; et une entérite ulcéreuse chez 2 mâles et 2 femelles recevant 100 mg/kg/jour.

Étude de 26 à 59 semaines : Le diflunisal a été administré par voie orale à trois groupes composés de 35 rats mâles et de 35 rats femelles à des doses de 10, 20 et 40 mg/kg/jour pendant 59 semaines. Après 27 semaines, trois groupes de 10 rats mâles et 10 rats femelles ayant reçu 10, 20, ou 40 mg/kg/jour ont été sacrifiés. Un examen post-mortem a révélé une gastrite focale chez 1 rat femelle ayant reçu 40 mg/kg/jour. À la fin des 59 semaines de traitement, un examen post-mortem a révélé une ulcération gastro-intestinale chez 1 mâle et chez 1 femelle ayant reçu 40 mg/kg/jour.

Cancérogénicité

Dans une étude de deux ans menée chez la souris, on a observé une augmentation apparente, mais non statistiquement significative, de l'incidence des adénomes pulmonaires et des adénomes hépatocellulaires.

Le diflunisal n'a eu aucun effet sur le type ou l'incidence de néoplasie dans le cadre d'une étude de 105 semaines menée chez le rat.

Génotoxicité

Le diflunisal n'a présenté aucune activité mutagène dans l'épreuve de mutation létale dominante après l'administration de doses orales de 5, 15, et 45 mg/kg/jour à des groupes de 12 rats mâles pendant 70 jours avant l'accouplement répété et à des doses de 5 et 45 mg/kg/jour à des groupes de 15 souris mâles pendant une période de 5 jours avant l'accouplement répété; ni dans l'épreuve mutagène du dénombrement cellulaire Ames ou dans le test sur des cellules de poumon de hamster chinois V-79.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucun signe d'altération de la fertilité n'a été observé dans les études sur la reproduction chez le rat à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes, Risque tératogène](#)).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr DIFLUNISAL

Comprimés de diflunisal

Veuillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **DIFLUNISAL** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **DIFLUNISAL**.

Mises en garde et précautions importantes

Problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins :

- DIFLUNISAL peut causer des problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins, tels que des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, des caillots sanguins, de l'hypertension et une insuffisance cardiaque. Ces problèmes peuvent entraîner la mort.
- Le risque de présenter des problèmes au cœur est plus élevé si vous prenez DIFLUNISAL pendant de longues périodes, à des doses plus élevées ou si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque.
- Informez votre professionnel de la santé si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, de l'hypertension ou du diabète.

Problèmes à l'estomac et à l'intestin (gastro-intestinaux) :

- DIFLUNISAL peut causer des problèmes à l'estomac et à l'intestin comme des ulcères, de l'inflammation, des saignements, des trous/perforations, un blocage ou de la douleur.

Parlez à votre professionnel de la santé de toute affection que vous présentez et des médicaments que vous prenez.

Grossesse :

- **NE** prenez **PAS** DIFLUNISAL si vous êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard).
- Si vous êtes enceinte et à un stade précoce de votre grossesse (moins de 28 semaines), ne prenez DIFLUNISAL **que** si votre professionnel de la santé vous le demande.

- Des médicaments comme DIFLUNISAL peuvent causer du tort à vous et à votre bébé. Votre professionnel de la santé devra surveiller de près votre santé et celle de votre bébé (y compris votre volume de liquide amniotique) s'il vous prescrit DIFLUNISAL pendant cette période.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous voulez le devenir pendant votre traitement par DIFLUNISAL.

Pourquoi DIFLUNISAL est-il utilisé?

DIFLUNISAL est utilisé chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pour :

- Traiter les signes et les symptômes des troubles de l'arthrite, tels que :
 - l'arthrose
 - la polyarthrite rhumatoïde
- Aider à soulager la douleur légère à modérée avec inflammation :
 - blessures aux muscles et aux os (entorses et foulures)
 - après une intervention chirurgicale (y compris une intervention chirurgicale dentaire)
 - après l'accouchement (douleur post-partum)

Comment DIFLUNISAL agit-il?

DIFLUNISAL appartient à un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces médicaments réduisent les substances chimiques produites par votre corps qui causent la douleur et l'enflure.

DIFLUNISAL ne guérit PAS la maladie et ne l'empêche pas de s'aggraver. Il ne peut que traiter les symptômes et soulager la douleur ainsi que l'inflammation tant que vous continuez de le prendre.

Quels sont les ingrédients de DIFLUNISAL?

Ingrédient médicinal : diflunisal.

Ingrédients non médicinaux : amidon, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, jaune D&C n° 10 (comprimé à 250 mg seulement), jaune FD&C n° 6, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

DIFLUNISAL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 250 mg et 500 mg

Vous ne devez pas utiliser DIFLUNISAL dans les situations suivantes :

- vous avez subi un pontage aorto-coronarien ou prévoyez en subir un.
- vous avez une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- vous avez un saignement dans le cerveau ou d'autres troubles de saignement.
- vous êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard).
- vous allaitez (ou avez l'intention d'allaiter).
- vous êtes allergique au diflunisal ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant;
- vous avez des antécédents d'asthme, d'urticaire, de polypes dans votre nez, d'enflure des sinus ou de symptômes d'une réaction allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS.
- vous présentez des ulcères gastriques ou intestinaux actifs. .
- vous avez un saignement actif dans l'estomac ou l'intestin.
- vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).
- vous avez une maladie hépatique (active ou grave).
- vous avez une maladie rénale (grave ou qui s'aggrave).
- vous présentez un taux élevé de potassium dans le sang.
- vous avez moins de 12 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DIFLUNISAL, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez d'hypertension, de diabète ou avez un taux de cholestérol élevé
- vous avez ou avez eu des crises cardiaques, des douleurs à la poitrine, une maladie du cœur, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque
- vous avez une mauvaise circulation du sang aux extrémités (comme les mains et les pieds)
- vous fumez ou avez déjà fumé
- vous consommez beaucoup d'alcool
- vous avez une infection à l'estomac
- vous avez des problèmes du foie ou des reins, des problèmes urinaires ou êtes déshydraté

- vous avez des antécédents d'ulcère ou de saignement à l'estomac ou à l'intestin (intestin grêle ou gros intestin)
- vous avez d'autres problèmes de saignements ou relatifs au sang
- vous êtes atteint d'asthme
- vous souffrez de problèmes du système immunitaire

Autres mises en garde à connaître :

Effets secondaires graves : DIFLUNISAL peut causer de graves effets secondaires, notamment les suivants :

- **Réactions allergiques :** Dans de rares cas, les réactions allergiques graves ou potentiellement mortelles énumérées ci-dessous ont été signalées avec certains AINS, y compris DIFLUNISAL. Consultez la section des effets secondaires graves ci-dessous pour obtenir des renseignements supplémentaires sur les symptômes
- **Syndrome de Reye (trouble de l'enflure du cerveau et du foie) :** Le syndrome de Reye a été associé à l'utilisation d'acide acétylsalicylique (AAS). DIFLUNISAL est un sous-produit de l'AAS, et donc, son utilisation peut également être associée au syndrome de Reye.
- L'utilisation de DIFLUNISAL peut cacher les symptômes **de fièvre**.
- **Problèmes de sang et de saignement :**
 - DIFLUNISAL peut causer des problèmes relatifs au sang, des saignements et des saignements prolongés.
 - Prendre DIFLUNISAL avec les médicaments suivants peut augmenter le risque de saignement :
 - anticoagulants (préviennent la formation de caillots de sang), corticostéroïdes (anti-inflammatoires) ou antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).
- **Réactions cutanées graves :** Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ou potentiellement mortelles (Consultez le [tableau ci-dessous Effets secondaires graves et mesures à prendre](#)) ont été signalées avec certains AINS, y compris DIFLUNISAL. Ces problèmes cutanés surviennent le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements relatifs à votre peau pendant et après le traitement.

DIFLUNISAL peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. La lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut provoquer un coup de soleil; des ampoules sur la peau; une éruption cutanée; des rougeurs; des démangeaisons ou une décoloration; ou des changements dans la vision. Si vous présentez une réaction au soleil, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Examens et tests : Vous consulterez régulièrement votre professionnel de la santé pendant le traitement par DIFLUNISAL pour qu'il puisse surveiller votre état de santé. Celui-ci :

- vérifiera votre tension artérielle.
- examinera vos yeux, car DIFLUNISAL peut causer une vision trouble ou réduite.
- effectuera des analyses de sang et d'urine pour vérifier la santé de votre foie, de vos reins et de votre sang.

Intervention chirurgicale : Faites savoir que vous prenez ce médicament à tout autre médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez. Cela est particulièrement important si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.

Conduite et utilisation de machines : DIFLUNISAL peut causer des problèmes aux yeux ou au système nerveux, notamment de la fatigue, des troubles du sommeil, une vision trouble, la tête qui tourne ou des étourdissements (vertiges), des problèmes auditifs ou de la dépression. Faites preuve de prudence en conduisant ou en prenant part à des activités qui exigent de la vigilance. En cas de somnolence, d'étourdissements ou de sensation de tête légère après avoir pris DIFLUNISAL, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machines.

Fertilité chez les femmes : DIFLUNISAL peut nuire à votre fertilité, ce qui signifie qu'il peut être difficile pour vous d'avoir un enfant. Si vous avez de la difficulté à avoir un enfant, vous devrez peut-être cesser de prendre DIFLUNISAL. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

Adultes (65 ans et plus) : Les effets secondaires, comme les problèmes gastro-intestinaux, peuvent survenir plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de commencer par une dose plus faible de DIFLUNISAL. Il surveillera votre santé pendant et après le traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec DIFLUNISAL :

- l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS utilisés pour soulager la douleur, la fièvre et l'inflammation comme :
 - le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétorolac, le méloxicam, le naproxène, le sulindac, l'acétaminophène
- les antiacides utilisés pour traiter des ulcères
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs) tels que le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le lithium
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, tels que l'énalapril, le ramipril, le candésartan, l'irbésartan, le propranolol
- les médicaments utilisés comme anticoagulants ou pour prévenir les caillots de sang, comme la warfarine, l'AAS, le clopidogrel
- les médicaments utilisés pour réduire les volumes de liquide supplémentaires (diurétiques), comme le furosémide, l'hydrochlorothiazide
- les corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes), comme la prednisone, utilisés pour traiter l'inflammation
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète comme les hypoglycémifiants sulfonylurée oraux (p. ex. tolbutamide) ou d'autres hypoglycémifiants oraux.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques), comme la quinolone ou le sulfamide.
- les médicaments utilisés pour réduire le risque de rejet d'un organe transplanté, comme la cyclosporine et le tacrolimus
- la digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques
- les médicaments utilisés pour traiter différents cancers, comme le méthotrexate;
- l'alcool

Comment prendre DIFLUNISAL :

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Celui-ci devrait recommander la plus faible dose possible pour votre traitement, pendant la plus courte période nécessaire.
- Si vous prenez ce médicament pendant plus de 7 jours, consultez régulièrement votre professionnel de la santé. Il vérifiera si ce médicament vous convient et s'il vous occasionne des effets secondaires.
- **Ce médicament vous a été prescrit tout spécialement. N'en donnez PAS à une autre personne. Un tel partage pourrait lui nuire, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.**
- Prendre immédiatement après un repas ou avec des aliments pour éviter les troubles à l'estomac.

- Avalez vos comprimés entiers. Ne les brisez pas, ne les écrasez pas et ne les mâchez pas.

Posologie habituelle :

Adultes et enfants de 12 ans et plus :

- Votre professionnel de la santé décidera de la posologie qui vous convient le mieux en fonction de votre état.
- Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose, interrompre votre traitement pendant un certain temps ou vous recommander d'arrêter complètement le traitement. Cela peut se produire dans les cas suivants :
 - vous présentez des effets secondaires graves;
 - votre maladie s'aggrave.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DIFLUNISAL, 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 de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Prenez la dose suivante au moment prévu.
- Toutefois, s'il est presque le temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée. Prenez la dose suivante au moment prévu.
- Ne prenez jamais deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de DIFLUNISAL?

Les effets secondaires possibles de DIFLUNISAL ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • nausées, vomissements, diarrhée, constipation, maux d'estomac/douleur abdominale, brûlures d'estomac, indigestion, flatulences; • manque d'énergie, fatigue; | <ul style="list-style-type: none"> • maux de tête, étourdissements, sensation de « tête légère »; • sensation de brûlure, de picotement ou d'engourdissements; • confusion, difficulté à se concentrer ou à penser, nervosité, hallucinations; |
|---|---|

- bleus, éruption cutanée, enflure, urticaire ou démangeaisons;
- trouble du goût, soif, bouche sèche;
- douleur musculaire;
- lésions/enflures dans la bouche;
- perte de cheveux;
- augmentation de la transpiration;
- trouble de l'alimentation, anorexie;
- problèmes de vision temporaires, vision trouble;

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes gastro-intestinaux (GI) (saignements, blocage, perforations, ulcères ou inflammation dans le tractus GI) : sang dans le vomi, selles sanglantes ou noires et goudroneuses, étourdissements, maux d'estomac, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur à la poitrine	✓		
PEU FRÉQUENT			
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques graves) : respiration sifflante soudaine et douleur ou oppression à la poitrine; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, fièvre, frissons, enflure ou réaction/choc anaphylactique			✓
Méningite aseptique (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : maux de tête,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
raideur du cou, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience			
Problèmes de sang (destruction des globules rouges, faible taux de globules blancs, de globules rouges et/ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, étourdissement, évanouissements, soif, respiration rapide, bleus ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fièvre, frissons		✓	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice physique			✓
Cystite (infection de la vessie) : besoin d'uriner plus fréquemment, douleur dans la région pelvienne ou au bas du dos, besoin fréquent d'uriner la nuit, urine trouble qui peut contenir du sang, douleur ou sensation de brûlure pendant la miction		✓	
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changement d'appétit ou de poids, baisse de la libido (pulsion sexuelle) et pensées de mort ou de suicide		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Troubles/problèmes rénaux (y compris insuffisance rénale) : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (causé par la rétention d'eau), perte d'appétit, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		✓	
Problèmes de foie (y compris hépatite, insuffisance hépatique, cholestase) : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		✓	
Problèmes pulmonaires, asthme : essoufflement accru; respiration sifflante, difficulté à respirer, toux et oppression à la poitrine, rythme cardiaque irrégulier			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen; essoufflement; étourdissements; fatigue; sensation de tête légère; peau moite; transpiration; indigestion; anxiété; sensation d'évanouissement; et possibilité d'un rythme cardiaque irrégulier			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou fourmillement soudains du visage, du bras ou de la jambe (en particulier d'un côté du corps), maux de tête soudains, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher, perte d'équilibre			✓
Acouphènes (problèmes auditifs) : tintements, bourdonnement, claquement ou sifflement dans les oreilles, perte d'audition		✓	
Vertiges (sensation intense de tête qui tourne, étourdissements, sensation de tête légère)		✓	
RARE			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes pseudo-grippaux; cloques et peau qui pèle pouvant commencer à l'intérieur et autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales et se propager à d'autres parties du corps; enflure du visage ou des jambes; jaunissement de la peau ou du blanc des yeux; essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif; miction (action d'uriner) moins fréquente, moins d'urine ou urine foncée; urticaire; rougeurs ou peau sèche avec			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
démangeaisons; taches violettes ou rouges sur la peau			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en consultant 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 obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conservez à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

Gardez à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur DIFLUNISAL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients ») en consultant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir le dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients » en consultant le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>) ou en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA PHARMA INC.

Dernière Révision : 23 septembre 2022