

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr
TARO-DICLOFENAC

Solution topique de diclofénac sodique

Solution, 1,5% p/p, Topique

USP

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date d'approbation initiale :
21 février 2014

Date de révision :
5 avril 2023

Numéro de contrôle : 263167

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 Mises en garde et précautions importantes	04/2023
7 Mises en garde et précautions	04/2023

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants.....	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	18

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.3	Interaction médicament-comportement	20
9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.5	Interactions médicament-aliment	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	21
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1	Mode d'action.....	21
10.2	Pharmacodynamie	22
10.3	Pharmacocinétique.....	22
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	24
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		25
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
14	ESSAIS CLINIQUES.....	25
14.1	Essais cliniques par indication.....	25
15	MICROBIOLOGIE	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	34
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

1.1 Enfants (< 18 ans)

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

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

2.0 CONTRE-INDICATIONS

TARO-DICLOFENAC (solution de diclofénac sodique) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Dans le contexte périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que la solution de diclofénac sodique n'aient PAS fait l'objet d'études parmi cette population de patients, un AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui a été étudié dans un tel contexte a provoqué une incidence accrue d'événements cardiovasculaires ou thrombo-emboliques, des infections chirurgicales profondes et des complications de plaie sternale.
- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS ET EMBALLAGE](#). La possibilité d'une réaction croisée entre différents AINS doit toujours être considérée.
- Femmes enceintes (quel que soit le trimestre).
- Femmes qui allaitent, car l'innocuité de la solution de diclofénac sodique n'a pas été établie dans ce groupe.
- Enfants de moins de 18 ans, car l'innocuité de la solution de diclofénac sodique n'a pas été établie dans ce groupe.
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère non maîtrisée.
- Patients ayant un ulcère gastrique évolutif, des antécédents d'ulcère récurrent ou une maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif.
- Patients présentant un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'acide acétyle salicylique (AAS) (rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme), chez lesquels l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités

par l'AAS ou par d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes fatales sont survenues chez de tels patients. De plus, les personnes qui présentent des problèmes médicaux mentionnés ci-dessus s'exposent à des réactions graves, même si elles ont pris des AINS dans le passé sans éprouver d'effets indésirables. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Sensibilité/résistance.

- Patients présentant une insuffisance hépatique notable ou une hépatopathie évolutive.
- Patients présentant insuffisance ou une détérioration grave de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Les personnes présentant une atteinte rénale moins marquée risquent de voir leur fonction rénale se détériorer lorsqu'elles prennent des AINS, et doivent être surveillés. Voir la section [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Fonction rénale.
- Hyperkaliémie connue. Voir la section [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Fonction rénale.
- Patients utilisant d'autres AINS en raison de l'absence de données démontrant une synergie médicamenteuse favorable et du risque additionnel d'effets indésirables.
- Patients utilisant un schéma thérapeutique dont la durée dépasse 3 mois, car l'innocuité de la solution de diclofénac sodique à long terme n'est pas connue.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »

Mises en garde et précautions importantes

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

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

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

L'utilisation d'AINS, comme TARO-DICLOFENAC, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'augmentation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive.

Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit TARO-DICLOFENAC. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire.

Risque d'événements gastro-intestinaux indésirables :

L'utilisation d'AINS, comme TARO-DICLOFENAC, est associée à une incidence accrue d'événements gastro-intestinaux indésirables (comme l'ulcération, le saignement, la perforation et l'obstruction du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur). Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Gastro-intestinal.

Risque pendant la grossesse :

TARO-DICLOFENAC est CONTRE-INDIQUÉ chez les femmes enceintes (quel que soit le trimestre). Voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Pour les patients de plus de 65 ans et frêles ou affaiblis. Voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).
- Étant donné que l'innocuité de TARO-DICLOFENAC à long terme n'est pas connue, TARO-DICLOFENAC est indiqué pour un traitement d'une durée ne dépassant pas plus de trois mois, qu'il soit continu ou intermittent.
- Le traitement par TARO-DICLOFENAC doit être interrompu si le site d'application montre des signes de réactions cutanées importantes, y compris de l'enflure, de l'urticaire ou une éruption vésiculo-bulleuse.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Tableau 1 – Posologie et administration de TARO-DICLOFENAC (solution de diclofénac sodique à 1,5 % p/p)

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

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée, par conséquent TARO-DICLOFENAC est contre-indiqué chez les enfants.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les patients âgés de plus de 65 ans, et les patients frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de manifester de nombreuses réactions indésirables à la suite de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); la fréquence de ces réactions indésirables augmente avec la dose et la

durée du traitement. De plus, ces patients sont moins tolérants aux ulcères et au saignement. La plupart des événements gastro-intestinaux fatals se produisent dans cette population. Les personnes âgées risquent aussi de présenter des ulcérations et des saignements de la partie inférieure de l'œsophage.

Il faut envisager d'administrer au patient âgé une dose de départ plus faible que la dose habituellement recommandée, puis de régler la dose au besoin, en assurant une surveillance étroite. Voir la section [Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Rénal.

4.4 Administration

TARO-DICLOFENAC est réservé l'**usage externe seulement**. Il faut éviter tout contact avec les yeux ou les membranes des muqueuses.

Il faut appliquer TARO-DICLOFENAC sur une peau propre et sèche et ne pas l'utiliser sous des bandages ou des pansements.

TARO-DICLOFENAC doit être versé dans la main ou directement sur le genou, puis étalé de façon uniforme sur le devant, l'arrière et les côtés du genou jusqu'à ce qu'il soit complètement recouvert.

Le traitement par TARO-DICLOFENAC n'a pas de lien avec la prise de nourriture.

La durée du traitement par TARO-DICLOFENAC ne doit pas dépasser plus de trois mois, qu'il soit continu ou intermittent.

4.5 Dose oubliée

Si on oublie d'appliquer une dose de TARO-DICLOFENAC, il faut simplement appliquer la dose suivante à l'heure habituelle, sans la doubler pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

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

Un flacon de 60 mL de TARO-DICLOFENAC contient environ 29 g de diméthylsulfoxyde (DMSO), bien en-dessous du taux toxique (la DL₅₀ orale du DMSO chez les singes est de > 4 g/kg alors que la DL₅₀ dermique chez les singes est > 11 g/kg). La toxicité aiguë par l'inhalation de concentrations élevées de vapeurs de DMSO due à l'utilisation ou à l'abus de la solution de diclofénac sodique, est peu probable. Si une telle exposition devait survenir, elle pourrait entraîner une irritation des membranes des muqueuses du

tractus respiratoire supérieur, une respiration sifflante, des nausées ou des vomissements. Le traitement comprend l'administration d'oxygène, ou d'autres mesures symptomatiques si nécessaire.

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

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

TARO-DICLOFENAC (solution de diclofénac sodique) est un liquide clair, incolore à légèrement orange rosâtre et inodore qui contient du diclofénac sodique à 1,5 % p/p dans une solution composée de diméthylsulfoxyde, de glycérine, de propylèneglycol, d'éthanol et d'eau purifiée. Il est présenté en flacons de polyéthylène de haute densité de 60 et de 150 mL munis d'un bouchon compte-gouttes de plastique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la section 3.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

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

Il faut prescrire TARO-DICLOFENAC avec prudence à un patient présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie cérébrovasculaire ou de maladie rénale, comme les maladies suivantes (cette liste N'EST PAS exhaustive) :

- ✓ **hypertension**
- ✓ **dyslipidémie / hyperlipidémie**
- ✓ **Diabète sucré**
- ✓ **insuffisance cardiaque congestive (de classe I de la NYHA)**
- ✓ **coronaropathie (athérosclérose)**
- ✓ **maladie artérielle périphérique**
- ✓ **tabagisme**
- ✓ **clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/sec**

L'emploi d'un AINS, comme TARO-DICLOFENAC, peut provoquer une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, pouvant l'une comme l'autre aggraver le risque d'événement cardiovasculaire, tel que décrit ci-après. Par conséquent, une surveillance régulière de la tension artérielle s'impose. Il faut envisager l'arrêt du traitement par TARO-DICLOFENAC si l'hypertension apparaît ou s'aggrave.

L'emploi d'un AINS, comme TARO-DICLOFENAC, peut provoquer une rétention liquidienne et un œdème, et pourrait exacerber une insuffisance cardiaque par le jeu d'un mécanisme rénal.

Chez les patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires, il faut d'abord envisager des stratégies thérapeutiques qui ne font PAS appel aux AINS. **Il faut administrer la plus faible dose efficace pendant la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque potentiel des événements cardiovasculaires.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression pendant le traitement par TARO-DICLOFENAC. Si les patients subissent ces effets secondaires, ils doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils entreprendre des activités qui requièrent de la vigilance.

Considérations péri-opératoires

Voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Gastro-intestinal

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

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

Des symptômes gastro-intestinaux, comme la dyspepsie, sont courants et apparaissent généralement au début du traitement. Les professionnels de la santé doivent donc demeurer vigilants à l'égard des signes

et symptômes d'ulcération et de saignement survenant chez les patients traités par des AINS, même en l'absence de symptômes antérieurs du tractus gastro-intestinal.

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

TARO-DICLOFENAC doit être administré sous surveillance médicale étroite chez les patients ayant des antécédents d'ulcère du tractus gastro-intestinal ou de maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal, comme une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn. Dans ce cas, le médecin doit évaluer les bienfaits du traitement par rapport aux risques possibles.

Les médecins devraient informer leurs patients au sujet des signes et/ou des symptômes d'une toxicité gastro-intestinale sérieuse et leur donner des instructions pour qu'ils contactent immédiatement un professionnel de la santé s'ils ressentent une dyspepsie persistante ou d'autres symptômes ou signes suggérant une ulcération gastro-intestinale ou des saignements.

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

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

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

Il n'existe pas de preuves concluantes que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H₂ et/ou d'antiacides pourraient prévenir l'apparition d'effets gastro-intestinaux indésirables ou permettre de poursuivre le traitement par TARO-DICLOFENAC quand, et si, ces effets indésirables se manifestent.

Génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), une hématurie ou une cystite. Ces signes et symptômes peuvent se manifester à tout moment au cours du traitement et, dans certains cas, ils se sont aggravés avec sa poursuite. Si de telles manifestations surviennent chez un patient traité par TARO-DICLOFENAC, on doit mettre immédiatement fin au traitement pour obtenir la disparition des symptômes. Cette mesure doit précéder tout examen urologique ou traitement.

Hématologique

Lors des études cliniques menées avec la solution de diclofénac sodique, aucune numération anormale d'hémoglobine, de leucocytes ou de plaquettes n'a été observée.

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

Le diclofénac sodique augmente le temps d'agrégation plaquettaire mais n'affecte pas le temps de saignement, le temps de thrombine plasmatique, le fibrinogène plasmatique, ou les facteurs V, et VII à XII. Des changements statistiquement significatifs dans les temps de prothrombine et de céphaline activée ont été rapportés chez des volontaires en bonne santé. La moyenne des changements observés était inférieure à 1 seconde dans les deux cas, et leur importance clinique est peu probable.

Les médicaments inhibant la biosynthèse de la prostaglandine entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients qui pourraient être affectés par un tel effet, comme ceux qui prennent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie et d'un trouble plaquettaire, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent TARO-DICLOFENAC.

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme pour tout autre AINS, incluant TARO-DICLOFENAC, une élévation mineure des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline) peut se produire jusqu'à une proportion de 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires durant le cours du traitement. Des études de toxicité menées chez des animaux à l'aide de doses élevées de DMSO ont montré une hausse temporaire, occasionnelle des tests de la fonction hépatique.

Au cours de deux essais cliniques menés avec la solution de diclofénac sodique, on a observé une légère hausse de l'aspartate aminotransférase (AST) chez 4 des 117 (3,4 %) patients utilisant la solution de diclofénac sodique, chez 2 des 109 (1,8 %) patients recevant l'excipient (ces deux solutions contenaient 45,5 % de DMSO) et chez 1 des 110 (0,9 %) patients utilisant le placebo. Une hausse légère de l'alanine aminotransférase (ALT) a été observée chez 4 des 117 (3,4 %) patients utilisant la solution de diclofénac sodique, chez 6 des 111 (5,4 %) patients recevant l'excipient et chez 2 des 108 (1,9 %) patients utilisant le

placebo. Dans la plupart des cas, l'augmentation était minimale et chez deux patients (l'un traité par la solution de diclofénac sodique, l'autre traité par l'excipient), l'augmentation était de 2,5 fois la normale.

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, des cas d'hépatotoxicité causée par le diclofénac ont été signalés durant le premier mois de traitement et, parfois, lors des deux premiers mois, mais ils peuvent survenir n'importe quand pendant le traitement. En présence de signes ou de symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique ou d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques pendant le traitement par TARO-DICLOFENAC, il faut mener les examens nécessaires afin de détecter toute réaction hépatique plus grave. On a aussi signalé des réactions hépatiques graves, dont l'ictère, l'hépatite fulminante (avec et sans ictère), la nécrose hépatique et l'insuffisance hépatique, dans le cadre du programme de pharmacovigilance. Dans certains cas, ces réactions se sont soldées par la mort ou ont nécessité une greffe de foie.

On recommande aux médecins de mesurer périodiquement le taux de transaminases chez les patients traités par TARO-DICLOFENAC, car une hépatotoxicité peut survenir sans symptômes distinctifs. Des réactions hépatiques graves peuvent se produire n'importe quand durant le traitement par le diclofénac. Bien que de telles réactions soient rares, il faut cesser immédiatement le traitement par ce médicament dès qu'une anomalie fonctionnelle hépatique persiste ou s'aggrave, que des signes ou des symptômes cliniques évocateurs d'une hépatopathie apparaissent (p. ex., ictère), ou que des manifestations généralisées surviennent (p. ex., éosinophilie, éruption cutanée, etc.).

Pour réduire au minimum le risque d'aggravation d'une atteinte hépatique entre le dosage des transaminases, les médecins doivent informer les patients des signes et des symptômes avant-coureurs d'hépatotoxicité (nausée, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, ictère, sensibilité au niveau du quadrant supérieur droit et symptômes « pseudogrippaux ») et leur indiquer les mesures à prendre s'ils se manifestent. L'emploi de diclofénac est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance hépatique marquée ou d'hépatopathie évolutive. Si l'emploi de ce médicament s'impose malgré la présence d'une altération de la fonction hépatique, il faut mettre le patient sous étroite surveillance.

La prudence est de mise lorsqu'on administre le diclofénac sodique à des patients atteints de porphyrie hépatique en raison de la crise qu'il peut déclencher.

Immunitaire

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

Méningite aseptique

Dans de cas rares, on a observé de symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) avec l'emploi de certains AINS. Les personnes atteintes de troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) y semblent plus particulièrement prédisposées. Par conséquent, le médecin doit surveiller l'apparition de telles complications chez ces personnes.

Ophthalmologique

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

Peau

TARO-DICLOFENAC ne doit pas être appliqué sur la peau ouverte, écorchée ou infectée, et il ne doit pas être utilisé sous des pansements occlusifs. Éviter tout contact avec les yeux ou les membranes des muqueuses.

Les patients doivent être mis en garde contre une exposition excessive à la lumière du soleil pour réduire l'incidence d'une photosensibilité.

Réactions cutanées graves

Pendant la surveillance de post-commercialisation, de rares réactions cutanées graves, mortelles ou mettant la vie en danger ont été associées à l'utilisation de certains AINS comme TARO-DICLOFENAC, dont :

- toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS);
- syndrome de Stevens-Johnson;
- nécrolyse épidermique toxique;
- dermatite exfoliatrice;
- érythème polymorphe

Le risque de telles manifestations semble plus élevé au début du traitement; en effet, dans la majorité des cas, la réaction cutanée s'est produite au cours du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'on interrompt l'administration de l'agent causal et si l'on instaure un traitement approprié. Il faut dire aux patients de cesser de prendre leur AINS dès les premiers signes d'éruptions cutanées, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité et de communiquer immédiatement avec leur médecin. Après examen, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les traitements à interrompre.

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

Rénal

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

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

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

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

Équilibre hydro-électrolytique

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

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

Avec le traitement par AINS, il y a un risque potentiel d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent en concomitance des bêta-bloquants adrénergiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ou certains diurétiques. Les patients à risque doivent être surveillés périodiquement.

Sensibilité/résistance

Le diméthylsulfoxyde peut initier la libération d'histamine, et des réactions occasionnelles d'hypersensibilité sont survenues avec l'administration topique de DMSO. Si des symptômes anaphylactoïdes se manifestent, il faut instaurer un traitement approprié et cesser immédiatement l'administration de TARO-DICLOFENAC.

Comme c'est le cas avec les autres AINS, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes peuvent se produire sans exposition antérieure au médicament. Il est important

d'interroger soigneusement le patient pour rechercher des antécédents d'asthme, de polypes nasaux, d'urticaire et d'hypotension associés avec les AINS avant de commencer le traitement. Étant donné que des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir même à des taux systémiques bas, la possibilité de tels effets indésirables avec TARO-DICLOFENAC ne peut être complètement exclue.

Ces réactions, potentiellement mortelles, peuvent être réversibles si l'on interrompt l'administration de l'agent causal et si l'on instaure un traitement approprié. Il faut dire aux patients de cesser de prendre TARO-DICLOFENAC s'ils présentent une éruption cutanée généralisée et de communiquer avec leur professionnel de la santé. Après examen, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les traitements à interrompre.

Surveillance et tests de laboratoire

Il faut envisager de procéder à une surveillance ou aux tests suivants (remarque : cette liste n'est pas exhaustive) :

Système cardiovasculaire : Il faut envisager de surveiller la tension artérielle. Voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire.

Hématologie : L'administration concomitante de diclofénac sodique et d'anticoagulants peut exiger la surveillance du rapport international normalisé (RIN). Les taux d'hémoglobine, l'hématocrite, ainsi que la numération des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes peuvent exiger une surveillance. Voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hématologie et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Il faut surveiller la concentration de lithium plasmatique (si le lithium est prescrit conjointement). Voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Fonction hépatique : Le taux sérique de transaminases et de bilirubine peut exiger une surveillance. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hépatique/biliaire/pancréatique.

Fonction visuelle : Si des symptômes ophtalmologiques se manifestent, il faut cesser l'administration de TARO-DICLOFENAC (solution de diclofénac sodique) et effectuer un examen ophtalmologique. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Ophtalmologique.

Fonction rénale : La créatinine sérique, la clairance de la créatinine, l'urée sérique et les électrolytes, y compris le sérum et le potassium, peuvent exiger une surveillance. Voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Rénale et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Grossesse : TARO-DICLOFENAC (solution de diclofénac sodique) est contre-indiqué pendant la grossesse. Voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

TARO-DICLOFENAC est contre-indiqué pendant la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et du potentiel d'entraîner une parturition prolongée (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Des études publiées et des rapports reçus après la commercialisation des produits indiquent que la prise d'AINS à partir d'environ 20 semaines de grossesse a été associée à un dysfonctionnement rénal menant à l'oligoamnios chez le fœtus et, dans certains cas, à un dysfonctionnement rénal ou une insuffisance rénale chez le nouveau-né. On a observé que les AINS causaient une importante réduction de la production d'urine par le fœtus, phénomène qui précédait la diminution du volume de liquide amniotique. Quelques rapports de cas ont également fait état de dysfonctionnement rénal néonatal et d'insuffisance rénale sans oligoamnios associés à la prise d'AINS durant la grossesse, dont certains ont été irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces manifestations indésirables sont généralement observées après quelques jours ou semaines de traitement, mais de rares cas d'oligoamnios ont été signalés à peine 48 heures après le début de la prise d'AINS. Parmi les complications possibles d'un oligoamnios prolongé, citons la contracture des membres et un retard de la maturation pulmonaire. Certains cas d'insuffisance rénale néonatale signalés après la commercialisation des produits ont nécessité une intervention invasive comme une exsanguinotransfusion ou une dialyse.

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

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données d'essais cliniques et provenant de l'expérience post-commercialisation suggèrent que l'utilisation du diclofénac sodique parmi la population gériatrique

est associée à des différences d'innocuité. Voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les rapports de réactions indésirables sont basés sur des études cliniques contrôlées, à double insu, dans lesquelles 446 patients ont été exposés à la solution de diclofénac sodique. Les taux d'abandon moyens ont été : solution de diclofénac sodique, 22,0 %; excipient (E), 28,3 %; diclofénac-témoin, 19,2 %; placebo, 20,6 %.

Les réactions dermatologiques au site d'application sont les événements indésirables les plus communs observés avec le la solution de diclofénac sodique (voir le [Tableau 3](#)).

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le tableau suivant donne une liste de tous les événements indésirables, sans égard à la causalité, survenant chez plus de 2 % des patients recevant la solution de diclofénac sodique de cinq études contrôlées conduites avec des patients atteints d'arthrose, et qui comprenaient des groupes traités par l'excipient, un médicament de référence actif et/ou un placebo.

Tableau 3 –Événements indésirables survenant chez plus de 2 % des patients traités par la solution de diclofénac sodique dans cinq études contrôlées par l'excipient

Événement indésirable	Solution de diclofénac sodique (n = 446) (%)	DMSO témoin ¹ (n = 442) (%)	Diclofénac-témoin ² (n = 52) (%)	Placebo ³ (n = 175) (%)
Gastro-intestinal				
Dyspepsie	4,48	3,85	9,62	4
Nausées	2,02	2,26	3,85	1,71
Système nerveux central et périphérique				
Paresthésie	2,02	1,58	0	1,14
Paresthésie (au site d'application)	7,85	9,05	7,69	10,29
Peau et annexes				
Réaction au site d'application	2,47	1,13	5,77	1,71

Peau sèche (au site d'application)	41,93	23,3	23,08	6,86
Prurit (au site d'application)	2,91	4,52	3,85	4
Éruption cutanée	2,02	1,81	3,85	2,86
Éruption cutanée (au site d'application)	9,64	4,98	7,69	2,86
Sens spéciaux				
Perversion du goût	3,81	3,62	0	4,57
Respiratoire				
Pharyngite	5,38	2,71	5,77	6,86
Musculo-squelettique				
Arthralgie	16,82	16,52	40,38	37,14
Arthrose	4,04	3,85	3,85	12
Affection des articulations	4,71	5,43	7,69	15,43
Organisme entier				
Douleur abdominale	3,14	1,58	0	5,14
Douleur dorsale	6,5	5,66	15,38	7,43
Syndrome de grippe	4,04	4,07	0	4,57
Maux de tête	12,11	13,12	32,69	26,86
Infection	3,14	2,71	11,54	4,57
Douleur	6,05	6,33	17,31	10,86

¹ Contient tout le transporteur avec DMSO, sans diclofénac sodique

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

³ Contient une quantité négligeable de DMSO sans diclofénac sodique

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

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

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

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

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

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

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

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

Sang et lymph : ecchymoses;

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

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

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Cardiovasculaires : Troubles cardiovasculaires, palpitations;

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

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

Métaboliques et nutrition : Augmentation du taux de créatinine;

Musculo-squelettiques : Crampes de la jambe, myalgie;

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

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

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

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La biotransformation du diclofénac s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP2C9) dans le foie. On doit user de prudence si l'on prescrit le diclofénac à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats du CYP 2C9, puisque la clairance métabolique plus lente chez ces patients risque d'augmenter anormalement la concentration du médicament dans le plasma. Il faut user de prudence lorsqu'on administre le diclofénac en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP 2C9 (comme le sulfinpyrazone et le voriconazole), car il pourrait s'ensuivre une hausse importante des concentrations plasmatiques maximales de diclofénac et une augmentation de l'exposition au diclofénac attribuables à l'inhibition de la biotransformation du médicament.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

Comme les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et que les AINS ont un effet sur la fonction plaquettaire, une thérapie concomitante par TARO-DICLOFENAC et avec la warfarine exige une surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucun changement de la dose de l'anticoagulant ne soit nécessaire.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le diclofénac sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe des acides arylalcanoïques doté de propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Son mode d'action n'est pas entièrement connu, mais on considère qu'il agit principalement par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines en s'opposant à l'action des isoformes 1 et 2 de la cyclooxygénase/synthétase de prostaglandine (COX-1 et COX-2). Il n'agit pas sur l'axe hypophysosurrénalien.

10.2 Pharmacodynamie

Le diclofénac sodique est un AINS ayant des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action n'est pas entièrement connu, mais on sait que le diclofénac n'agit pas sur l'axe hypophysosurrénalien. Le diclofénac sodique inhibe la synthèse des prostaglandines en s'opposant à l'action des synthétases des prostaglandines/ COX-1 and COX-2. Cet effet inhibiteur peut expliquer en partie son action. Le diclofénac sodique a démontré un potentiel analgésique excellent lorsqu'il est comparé avec les autres AINS. Le potentiel analgésique du métabolite le plus actif du diclofénac sodique était environ 50 fois inférieur au potentiel du diclofénac sodique lui-même.

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Administration orale : Le diclofénac sodique administré par voie orale est absorbé rapidement et presque complètement et distribué par le sang à tous les organes. La concentration plasmatique montre une relation linéaire avec la dose administrée. Après l'administration d'un comprimé entérique de 50 mg de diclofénac sodique sur un estomac vide, la concentration plasmatique maximale moyenne de pointe (C_{max}) était rapportée à environ 1 500 ng/mL après environ 2 heures. Il n'y a pas d'accumulation, à condition que les intervalles de la dose recommandée soient observés.

Après une seule application topique de solution de diclofénac sodique (1,0 mL) sur un seul genou, la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) chez six volontaires était de $9,7 \pm 4,7$ ng/mL après 24–48 heures (T_{max}). La récupération urinaire moyenne totale du diclofénac sodique était de 3,68 %.

Après l'administration de multiples doses de solution de diclofénac sodique, à raison de 40 gouttes (pour un genou) ou de 80 gouttes (pour les deux genoux), quatre fois par jour pendant 84 jours chez 20 patients, la concentration plasmatique moyenne du diclofénac sodique était de $8,95 \pm 9,17$ ng/mL.

Deux études supplémentaires de la pharmacocinétique ont été effectuées. Dans le cadre d'une étude ouverte de la pharmacocinétique d'une dose unique, un total de 80 gouttes de solution de diclofénac sodique ont été appliquées sur les deux genoux (40 gouttes par genou). Après une seule administration de solution de diclofénac sodique, une concentration maximale de diclofénac dans le plasma de 8,05 ng/mL a été atteinte en environ 10 heures, et le diclofénac est demeuré à une valeur mesurable jusqu'à 72 heures après l'administration chez 18 sujets. La demi-vie d'élimination moyenne était de 37 h (chez 13 sujets).

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

Distribution

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

Métabolisme

Une fois absorbé systémiquement, le diclofénac sodique, sans égard à la voie d'administration, subit une ou plusieurs hydroxylations suivie d'une o-méthylation des métabolites hydroxy, produisant les dérivés 3'-, 4'- et 5-hydroxylés, 4'-5-hydroxylés et 3'-hydroxy-4'-méthoxylé du diclofénac sodique. Ces métabolites phénoliques sont pour la plupart inactifs et, tout comme la molécule mère, sont principalement transformés en composés glucuroconjugés.

Élimination

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

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

Pharmacocinétique du diméthylsulfoxyde (DMSO) chez l'être humain

Après l'application par voie topique, le DMSO est absorbé et généralement distribué à travers les tissus et les liquides corporels. Le DMSO est détectable dans le sérum après 5 minutes. La concentration sérique maximale survient en 4 à 6 heures. Le DMSO est métabolisé par oxydation en diméthylsulfone ou par réduction en diméthyle sulfure. Le diméthylsulfoxyde et le diméthyle sulfone sont excrétés dans les urines et dans les selles. Le diméthyle sulfure est un gaz volatile qui s'élimine par la respiration et par la peau, et il est responsable de l'odeur d'ail parfois remarquée par des patients. Des traces persistent dans le sérum pendant plus de 2 semaines après une seule instillation intra vésicale unique. Aucune accumulation résiduelle de diméthylsulfoxyde n'est survenue chez les patients qui avaient reçu un traitement prolongé. Après l'administration de doses multiples de solution de diclofénac sodique, à raison de 40 gouttes (pour un genou) ou de 80 gouttes (pour les deux genoux) q.i.d. pendant jusqu'à 84 jours, la concentration plasmatique moyenne de diclofénac sodique était de $8,95 \pm 9,17$ ng/mL. La

concentration moyenne totale du diméthylsulfoxyde dans le sang était de $647,8 \pm 659,3$ ng/mL chez 18 patients jusqu'à six heures suivant la dernière application.

Deux études supplémentaires de la pharmacocinétique ont été effectuées. Dans le cadre d'une étude ouverte de la pharmacocinétique d'une dose unique, un total de 80 gouttes de solution de diclofénac sodique ont été appliquées sur les deux genoux (40 gouttes par genou). Après une seule administration de solution de diclofénac sodique, la concentration maximale de diméthylsulfoxyde dans le plasma de $0,48$ µg/mL a été atteinte en environ huit heures, et le taux de diméthylsulfoxyde est demeuré mesurable jusqu'à 24 heures après l'administration chez 18 sujets. La demi-vie d'élimination moyenne était de 8,4 h (chez neuf sujets).

Dans le cadre d'une étude ouverte de la pharmacocinétique de multiples doses, un total de 80 gouttes de solution de diclofénac sodique (40 gouttes par genou) ont été appliquées sur les deux genoux pendant sept jours, la dose finale ayant été administrée le matin du huitième jour. Le diméthylsulfoxyde a atteint une concentration plasmatique à l'état d'équilibre ou près de l'état d'équilibre au sixième jour. Après la dernière dose de solution de diclofénac sodique au huitième jour, la C_{max} moyenne du diméthylsulfoxyde était de $1,2$ µg/mL, et le T_{max} moyen était de 3,8 h. La demi-vie terminale apparente moyenne ($t_{1/2}$) était de 43 h. La diméthylsulfoxyde (DMSO₂) a atteint des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ou près de l'état d'équilibre au sixième jour. Après la dernière dose de solution de diclofénac sodique au huitième jour, la C_{max} de la diméthylsulfoxyde était de $18,0$ µg/mL, et le T_{max} moyen était de 9,4 h.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (15 à 25 °C). Conserver en position debout. Garder hors de la portée des enfants. Toute portion inutilisée du produit et tout matériel utilisé avec celui-ci doivent être mis au rebut conformément aux exigences locales en la matière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

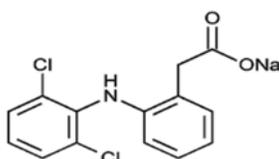
Substance pharmaceutique

Nom propre : Diclofénac sodique, U.S.P.

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

Formule et masse moléculaires : $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, 318,13 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à blanchâtre ayant un goût salé et amer.
À une température de 25 °C, le diclofénac sodique est soluble à 2 % dans l'eau (pH de 7,7). Il est pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses acides et modérément soluble dans l'eau (pH de 5,2).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Arthrose du genou

Tableau 4 – Résumé des essais cliniques chez les patients atteints d'arthrose du genou

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Durée
Étude 1	Essai clinique à double insu, contrôlé par l'excipient mené chez des patients atteints d'arthrose du genou	84 jours (12 semaines)
Étude 2	Essai clinique à double insu, contrôlé par l'excipient mené chez des patients atteints d'arthrose du genou	42 jours (6 semaines)
Étude 3	Essai clinique à double insu, contrôlé par l'excipient et par un placebo mené chez des patients atteints d'arthrose du genou	28 jours (4 semaines)
Étude 4	Essai clinique à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo mené chez des patients atteints d'arthrose du genou	84 jours (12 semaines)

Étude 1 : Données d'efficacité de l'étude contrôlée par l'excipient de 84 jours

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

Pour tous les patients traités (TOUS), une analyse statistique descriptive a révélé que le groupe traité par la solution de diclofénac sodique a montré une plus grande amélioration des scores que le groupe traité par l'excipient, pour toutes les variables. Basé sur une analyse ANCOVA, utilisant le score initial comme covariable, la solution de diclofénac sodique s'est avérée plus efficace de façon significative ($p < 0,05$) que l'excipient, pour toutes les variables (voir le [Tableau 5](#)).

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

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

Pour tous les patients traités (TOUS), une analyse statistique descriptive a révélé que le groupe traité par la solution de diclofénac sodique a montré une plus grande amélioration des scores que le groupe témoin traité par l'excipient, pour toutes les variables. Basé sur une analyse ANCOVA, utilisant le score initial comme covariable, la solution de diclofénac sodique s'est avérée plus efficace de façon significative ($p < 0,05$) que l'excipient pour toutes les variables (voir le [Tableau 6](#)).

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

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

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

Les groupes excipient (E) et placebo (P) n'étaient statistiquement pas différents pour aucune des variables d'efficacité—douleur ($p = 0,557$); fonction physique ($p = 0,412$); évaluation globale du patient ($p = 0,882$); raideur ($p = 0,873$).

Étude 4 : Données d'efficacité de l'étude de 84 jours comparant la solution de diclofénac sodique (50 gouttes, trois fois par jour) et le diclofénac par voie orale (50 mg, trois fois par jour) (données normalisées à 100 mm) VAS

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

Les principaux résultats d'efficacité de l'ensemble des données obtenues selon le protocole sont résumés au [Tableau 8](#).

Tableau 5 – Résultats de l'étude 1 sur l'arthrose du genou

Amélioration du score de :	TOUS			
	N	Score initial moyen (É.-T.)	Variation moyenne du score ¹ (É.-T.)	Valeur p ² Solution de diclofénac sodique > E
Douleur				
Solution de diclofénac sodique	164	13,0 (3,3)	-5,9 (4,7)	p = 0,0017
Excipient (E)	162	13,0 (3,4)	-4,4 (4,4)	
Fonction physique				
Solution de diclofénac sodique	164	42,0 (11,7)	-15,3 (15,2)	p = 0,0024
Excipient (E)	162	41,3 (11,6)	-10,3 (13,9)	
Évaluation globale du patient				
Solution de diclofénac sodique	164	3,1 (0,7)	-1,3 (1,2)	p = 0,0052
Excipient (E)	162	3,1 (0,7)	-1,0 (1,1)	
Raideur				
Solution de diclofénac sodique	164	5,2 (1,5)	-1,8 (2,1)	p = 0,0086
Excipient (E)	162	5,2 (1,5)	-1,3 (2,0)	

¹ Final - Initial; WOMAC LK3.1

² ANCOVA (résultat initial comme covariable)

Tableau 6 – Résultats de l'étude 2 sur l'arthrose du genou

Amélioration du score de :	TOUS			
	N	Score initial moyen (É.-T.)	Variation moyenne du score ¹ (É.-T.)	Valeur p ² Solution de diclofénac sodique > E
Douleur				
Solution de diclofénac sodique	107	13,0 (3,2)	-5,3 (5,0)	p = 0,0040
Excipient (E)	109	12,8 (3,1)	-3,4 (4,3)	
Fonction physique				
Solution de diclofénac sodique	107	40,7 (12,0)	-13,0 (16,2)	p = 0,0041
Excipient (E)	109	40,4 (11,2)	-7,3 (13,4)	
Évaluation globale du patient				
Solution de diclofénac sodique	107	3,1 (0,8)	-1,2 (1,3)	p = 0,0004
Excipient (E)	109	3,2 (0,8)	-0,7 (1,2)	
Raideurs				
Solution de diclofénac sodique	107	5,2 (1,5)	-1,7 (2,1)	p = 0,0023
Excipient (E)	109	5,2 (1,5)	-1,0 (1,9)	

¹ Final - Initial; WOMAC LK3.1

² ANCOVA (résultat initial comme covariable)

Tableau 7 – Résultats de l'étude 3 sur l'arthrose du genou

Amélioration du score de :	TOUS			
	N	Score initial moyen (É.-T.)	Variation moyenne du score ² (É.-T.)	Valeur p ¹
Douleur				
Solution de diclofénac sodique	84	9,2 (0,4)	-3,9 (4,4)	Solution de diclofénac sodique > C; p = 0,008 Solution de diclofénac sodique > P; p = 0,034
Excipient (E)	80	9,2 (0,4)	-2,3 (3,4)	
Placebo (P)	84	9,6 (0,4)	-2,7 (4,0)	
Fonction physique				
Solution de diclofénac sodique	84	29,5 (13,7)	-11,5 (14,5)	Solution de diclofénac sodique > C; p = 0,002 Solution de diclofénac sodique > P; p = 0,017
Excipient (E)	80	30,5 (11,8)	-5,6 (11,1)	
Placebo (P)	84	30,9 (13,1)	-7,2 (12,3)	
Évaluation globale du patient³				
Solution de diclofénac sodique	82	S.O. ⁴	6,6 (3,1)	Solution de diclofénac sodique > C; p = 0,040 Solution de diclofénac sodique > P; p = 0,024
Excipient (E)	76	S.O. ⁴	7,7 (3,5)	
Placebo (P)	83	S.O. ⁴	7,8 (3,0)	
Raideur				
Solution de diclofénac sodique	84	3,7 (1,7)	-1,5 (1,8)	Solution de diclofénac sodique > C; p = 0,011 Solution de diclofénac sodique > P; p = 0,006
Excipient (E)	80	3,5 (1,7)	-0,7 (2,0)	
Placebo (P)	84	3,7 (1,8)	-0,7 (1,9)	

¹ ANOVA (analyse de contraste entre les moindres carrés)

² Final - Initial; WOMAC LK3.1

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

⁴ S.O. = Sans objet

Tableau 8 – Résultats de l'étude 4 sur l'arthrose du genou

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

Les essais cliniques avec répartition aléatoire portant sur la solution de diclofénac sodique N'ÉTAIENT PAS conçus pour permettre la détection de différences quant aux effets indésirables cardiovasculaires durant le traitement prolongé. Toutefois, les résultats de vastes études observationnelles menées dans la population, de méta-analyses et de revues systématiques portent à croire que l'emploi du diclofénac est associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires de nature thrombotique, incluant l'infarctus du myocarde et l'accident ischémique cérébral. Les résultats de certaines études suggèrent que le risque cardiovasculaire est lié à la dose et à la durée de l'exposition au diclofénac, et que les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire s'exposent à des risques plus importants.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Diclofénac sodique :

Espèces	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg
Souris	orale	389
	intraveineuse	133
Rat	orale	173
	intraveineuse	106

Cobaye	orale	1110
	intraveineuse	127
Lapin	orale	194

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

Diméthylsulfoxyde (DMSO) :

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

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

Études de toxicité à long terme

Diclofénac sodique :

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

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

Diméthylsulfoxyde (DMSO) :

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

Le DMSO administré en doses élevées à des chiens, des lapins et des cochons (particulièrement par voie orale) a causé des changements de l'indice de réfraction du cristallin, avec une myopie progressive du noyau et une augmentation de l'hyperopie du cortex du cristallin. Une analyse chimique a indiqué une réduction des concentrations normales de protéine soluble, d'urée, de glutathion, d'acide urique et d'acide aminé dans le cristallin des yeux affectés. L'animal le plus sensible était le lapin, chez lequel le niveau sans effet observé était de 500 mg/kg/jour. Les changements lenticulaires observés chez les cochons après 27 semaines de DMSO topique à des doses de 2,7 – 4,5 g/kg étaient réversibles. Deux mois après l'arrêt du traitement, les altérations du cristallin ont régressé. Toutefois, à la suite d'une dose orale de 5 g/jour de DMSO chez les chiens, les lésions ont persisté après 8 mois. Aucun changement du cristallin des singes n'a été détecté à des doses orales allant jusqu'à 5 g/kg/jour pendant 100 jours. Les doses requises pour provoquer des changements oculaires chez les animaux excèdent de loin les doses qui ont été utilisées chez les êtres humains en clinique.

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

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

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

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

Cancérogénicité

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

Génotoxicité

Solution de diclofénac sodique

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

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

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

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

Diclofénac sodique

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

Diméthylsulfoxyde (DMSO)

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Diclofénac sodique

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

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

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

Diméthylsulfoxyde (DMSO)

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{Pr}PENNSAID® (Solution de diclofénac sodique), 1,5 % p/p, Topique, numéro de contrôle de la présentation 255809; Monographie de produit, Laboratoires Paladin, 16 février 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

TARO-DICLOFENAC

Solution de diclofénac sodique

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

Mises en garde et précautions importantes

Risque de troubles cardiaques et vasculaires :

- ✓ L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme TARO-DICLOFENAC, peut provoquer des troubles cardiaques et vasculaires tels qu'une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, des caillots sanguins, une pression artérielle élevée et une insuffisance cardiaque. Ces problèmes peuvent entraîner la mort.
- ✓ Le risque d'avoir des problèmes cardiaques est plus élevé si vous prenez TARO-DICLOFENAC pendant de longues périodes et/ou chez les personnes qui souffrent de maladies cardiaques.
- ✓ Informez votre professionnel de la santé si vous avez un problème cardiaque, de l'hypertension artérielle ou du diabète.

Risque de troubles de l'estomac et de l'intestin (gastro-intestinaux) :

- ✓ L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme TARO-DICLOFENAC, peut provoquer des troubles gastro-intestinaux comme un ulcère, de l'inflammation, un saignement, un trou/perforation, un blocage ou de la douleur.

Parlez à votre professionnel de la santé de tout problème médical que vous avez et des médicaments que vous prenez.

Grossesse :

- ✓ **NE PRENEZ PAS** TARO-DICLOFENAC si vous êtes enceinte.
- ✓ Les médicaments comme TARO-DICLOFENAC peuvent nuire à votre bébé à naître.
- ✓ Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de l'être pendant votre traitement par TARO-DICLOFENAC.

Pour quoi TARO-DICLOFENAC est-il utilisé?

TARO-DICLOFENAC est utilisé chez les adultes pour traiter les signes et les symptômes associés à l'arthrose du (des) genou(x). Il aide à soulager la douleur, l'enflure et la raideur.

Comment TARO-DICLOFENAC agit-il?

- ✓ TARO-DICLOFENAC fait partie d'un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il est administré par voie topique (sur la peau) pour réduire la production des substances chimiques de l'organisme qui causent la douleur et l'enflure.
- ✓ TARO-DICLOFENAC traite uniquement les symptômes et soulage la douleur et l'inflammation aussi longtemps que vous le prenez.
- ✓ TARO-DICLOFENAC ne guérit pas la maladie et ne l'empêche pas de s'aggraver.

Quels sont les ingrédients de TARO-DICLOFENAC?

Ingrédients médicinaux : diclofénac sodique

Ingrédients non médicinaux : diméthylsulfoxyde, éthanol, glycérine, propylèneglycol, eau purifiée.

TARO-DICLOFENAC est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution topique : 1,5 % p/p

Ne prenez pas TARO-DICLOFENAC si :

- ✓ vous prévoyez subir ou avez récemment subi un pontage cardiaque
- ✓ vous souffrez d'une insuffisance cardiaque sévère non contrôlée
- ✓ vous avez un ulcère gastrique ou intestinal actif
- ✓ vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- ✓ vous êtes allergique au diclofénac sodique ou à l'un des ingrédients non médicinaux de TARO-DICLOFENAC, ou à l'un des composants de son contenant (voir la section **Quels sont les ingrédients de TARO-DICLOFENAC?**)
- ✓ vous présentez des antécédents d'asthme, d'urticaire, d'excroissance dans le nez, de gonflement des sinus ou des symptômes d'une réaction allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS
- ✓ vous souffrez d'une maladie du foie (active ou grave)
- ✓ vous souffrez d'une maladie rénale (grave ou qui s'aggrave)
- ✓ vous avez un taux élevé de potassium dans le sang
- ✓ vous utilisez d'autres AINS
- ✓ vous avez moins de 18 ans
- ✓ TARO-DICLOFENAC vous a été prescrit depuis plus de 3 mois, TARO-DICLOFENAC ne doit pas être utilisé pendant plus de 3 mois
- ✓ vous êtes enceinte ou vous allaitez

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

- ✓ vous avez ou avez eu une crise cardiaque, une douleur thoracique, une maladie cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque
- ✓ vous souffrez d'asthme
- ✓ vous souffrez d'une infection à l'estomac
- ✓ vous avez des antécédents d'ulcère ou de saignement au niveau de l'estomac ou de l'intestin (petit ou gros intestin)
- ✓ vous avez d'autres saignements ou problèmes sanguins

- vous avez des problèmes de foie ou de rein, des problèmes d'urine ou vous êtes déshydraté
- vous souffrez d'hypertension, d'hypercholestérolémie ou de diabète
- vous avez une mauvaise circulation sanguine au niveau des membres (comme les mains et les pieds)
- vous fumez ou aviez l'habitude de fumer
- vous buvez beaucoup d'alcool
- vous prévoyez être enceinte. TARO-DICLOFENAC ne peut pas être utilisé si vous êtes enceinte
- vous prévoyez allaiter. TARO-DICLOFENAC ne peut pas être utilisé si vous allaitez
- vous avez des problèmes au niveau du système immunitaire

Autres mises en garde à connaître :

Réactions cutanées graves : Dans de rares cas, des réactions cutanées graves et potentiellement mortelles ont été rapportées avec certains AINS, tels que TARO-DICLOFENAC.

- éruption cutanée d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS);
- syndrome de Stevens-Johnson (SJS);
- nécrolyse épidermique toxique (NET);
- dermatite exfoliative;
- érythème polymorphe.

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

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

TARO-DICLOFENAC peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. La lumière du soleil ou les lampes solaires peuvent provoquer des coups de soleil, des cloques, des éruptions cutanées, des rougeurs, des démangeaisons ou des décolorations, ou des changements de vision. Si vous avez une réaction au soleil, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Examens et tests : Vous devriez avoir des visites régulières avec votre professionnel de la santé pendant le traitement par TARO-DICLOFENAC pour surveiller votre état de santé. Ces visites permettront de :

- vérifier votre tension artérielle.
- examiner vos yeux. L'utilisation de TARO-DICLOFENAC peut causer une vision floue ou réduite.
- faire des analyses de sang et d'urine pour vérifier l'état de santé de votre foie, de vos reins et de votre sang.

Chirurgie : Informez votre médecin, dentiste, pharmacien ou autre professionnel de la santé que vous consultez, que vous prenez ce médicament. Ceci est particulièrement important si vous envisagez de subir une chirurgie cardiaque.

Conduite et utilisation de machine : Soyez prudent lorsque vous conduisez ou effectuez des activités qui exigent une certaine vigilance, car la prise de TARO-DICLOFENAC peut provoquer des troubles oculaires ou du système nerveux. Si vous vous sentez somnolent, étourdi ou pris de vertiges après avoir utilisé TARO-DICLOFENAC, ne conduisez PAS et ne manipulez PAS de machinerie.

Adultes (65 ans ou plus) : Des effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux peuvent survenir plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose initiale plus faible de TARO-DICLOFENAC. Il surveillera votre état de santé pendant et après le traitement.

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

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

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

Comment prendre TARO-DICLOFENAC :

- Prenez TARO-DICLOFENAC exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a expliqué. Parlez-en à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain.
- N'arrêtez pas de prendre TARO-DICLOFENAC ou ne changez pas votre dose sans en avoir parlé à votre professionnel de la santé.
- TARO-DICLOFENAC est destiné à l'**usage externe seulement**. Évitez tout contact avec les yeux et les membranes des muqueuses.
- Appliquez TARO-DICLOFENAC sur une peau propre et sèche.
- N'utilisez pas TARO-DICLOFENAC sous un pansement ou un bandage.
- N'appliquez pas TARO-DICLOFENAC sur une peau ouverte, écorchée ou infectée.
- N'appliquez aucun autre médicament sur la zone traitée.
- N'utilisez pas TARO-DICLOFENAC pendant plus de trois mois.

Dose habituelle :

Adultes âgés de 18 ans et plus : Appliquez 40 gouttes sur le genou atteint seulement, 4 fois par jour, ou 50 gouttes, 3 fois par jour.

Comment appliquer TARO-DICLOFENAC :

- Utilisez le compte-gouttes de plastique pour verser 10 gouttes de TARO-DICLOFENAC dans votre main, ou directement sur le genou atteint.
- Étalez TARO-DICLOFENAC de façon uniforme sur le devant, sur l'arrière et sur les côtés de votre genou.
- Répétez ces étapes jusqu'à ce que vous ayez appliqué la quantité prescrite de TARO-DICLOFENAC (soit 40 ou 50 gouttes) et que votre genou soit entièrement couvert.
- Si vous utilisez TARO-DICLOFENAC sur vos deux genoux, répétez les étapes mentionnées ci-dessus pour traiter l'autre genou.
- Lavez vos mains quand vous avez fini d'appliquer TARO-DICLOFENAC.
- Laissez sécher TARO-DICLOFENAC pendant plusieurs minutes.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

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

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

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

Les effets indésirables peuvent comprendre :

- confusion, étourdissements, vertiges, impression de « tête qui tourne »
- diarrhée, constipation
- flatulences
- sensation de brûlure, de picotement ou d'engourdissement
- perte de cheveux
- difficulté à se concentrer ou à réfléchir
- maux de tête
- brûlures d'estomac, indigestion
- irritation de la peau à l'endroit où vous avez appliqué TARO-DICLOFENAC incluant éruption cutanée, démangeaisons, sécheresse, picotements
- plaies dans la bouche
- douleurs musculaires
- nervosité
- éruption cutanée
- mal de gorge
- maux d'estomac, douleurs abdominales

- trouble du goût, soif, bouche sèche
- vomissements, nausées

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation de grippe, cloques et desquamation de la peau pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps, gonflement du visage et/ou des jambes, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif, urine moins fréquente, moins abondante ou de couleur foncée.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Méningite aseptique (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : maux de tête, raideur de la nuque, nausées et vomissements, fièvre ou troubles de la conscience		✓	
Caillots sanguins : dans la jambe ou dans le bras : douleur, rougeur et gonflement, la peau est chaude au toucher Dans le poumon : douleur dans la poitrine, généralement pire avec la respiration, essoufflement, toux pouvant être sanglante, étourdissements, perte de conscience			✓
Troubles sanguins (faible nombre de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, ecchymoses ou saignement plus long que d'habitude en cas de blessure, fièvre, frissons		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice.			✓
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficultés à trouver le sommeil ou sommeil excessif, modification de l'appétit ou du poids, baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide.		✓	
Troubles gastro-intestinaux (saignements, obstruction, trous, ulcères ou inflammation du tube digestif) : sang dans les vomissements, selles noires, goudronneuses ou sanglantes, étourdissements, douleurs d'estomac, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre		✓	
Hypertension (pression artérielle élevée) : fatigue, vertiges ou évanouissements, douleurs thoraciques	✓		
Troubles hépatiques : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		✓	
Troubles pulmonaires, asthme : essoufflement accru, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux et oppression thoracique, rythme cardiaque irrégulier			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou douleur oppressante entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, vertiges, fatigue, étourdissements, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et éventuellement irrégularité du rythme cardiaque.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Accident vasculaire cérébral (hémorragie ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou picotements soudains au niveau du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps, maux de tête soudains, vision floue, difficultés à avaler ou à parler, ou léthargie, vertiges, évanouissements, vomissements, troubles de la compréhension, difficultés à marcher et perte d'équilibre			✓

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :

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

Pour en savoir davantage au sujet de TARO-DICLOFENAC :

- ✓ Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- ✓ Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur la Base de données sur les produits pharmaceutiques (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.Taro.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 268-1975.

Le présent dépliant a été rédigé par Taro Pharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 5 avril 2023