

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**Pr APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC**

Diclofénac Sodique Solution Ophtalmique

Solution ophtalmique à 0,1 % p/v pour usage topique

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Apotex Inc.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date de l'autorisation initiale :  
12 mai 2015

Date de révision :  
18 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275184

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes</a>	2023-09
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	2023-09

### TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>4</b>
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose omise .....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	8
7.1.1 Femmes enceintes .....	8
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	9
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques .....	10
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	11

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>11</b>
9.3	Interactions médicament-comportement .....	11
9.4	Interactions médicament-médicament.....	11
9.5	Interactions médicament-aliment .....	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	12
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	12
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>12</b>
10.1	Mode d'action.....	12
10.2	Pharmacodynamie .....	13
10.3	Pharmacocinétique .....	13
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>13</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>13</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>14</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>14</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>14</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	14
	Première indication : inflammation post-traumatique .....	14
	Deuxième indication : anti-inflammatoire postopératoire .....	15
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>15</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>15</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>23</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>24</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

L'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC (diclofénac sodique solution ophtalmique) à 0,1 % p/v est indiqué dans les cas suivants :

- Inflammation après une opération de la cataracte;
- Inflammation post-traumatique non chronique dans des plaies non pénétrantes.

#### 1.1 Enfants

**Enfants et adolescents (moins de 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (plus de 65 ans) :** La diclofénac sodique solution ophtalmique était bien toléré par les patients âgés (voir la section [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- La diclofénac sodique solution ophtalmique est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité connue au diclofénac sodique ou à tout ingrédient de la formulation ou à tout composant du médicament. Pour une liste complète, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Comme d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, la diclofénac sodique solution ophtalmique est contre-indiquée lorsque des crises d'asthme, d'urticaire, de rhinite aiguë ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchées par l'acide acétylsalicylique ou par d'autres médicaments inhibant activement la synthèse des prostaglandines. Il existe en effet un potentiel de sensibilité croisée à l'acide acétylsalicylique, aux dérivés de l'acide phénylacétique et à d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Opération de la cataracte :

*Avant l'opération :* instiller 1 goutte dans le sac conjonctival, 5 fois au maximum durant les 3 heures précédant l'opération.

*Après l'opération* : instiller 1 goutte dans le sac conjonctival 15, 30 et 45 minutes après l'opération, puis 3 à 5 fois par jour pendant une période maximum de 4 semaines.

- Inflammation post-traumatique non chronique de plaies non pénétrantes :

Instiller 1 goutte dans le sac conjonctival 4 ou 5 fois par jour, selon la gravité de la maladie. Procéder à la culture d'un prélèvement oculaire avant de commencer le traitement.

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (enfants et adolescents de moins de 18 ans) n'est pas autorisée par Santé Canada (voir les sections [1.1 Enfants](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

#### **4.4 Administration**

En chirurgie, la diclofénac sodique solution ophtalmique est associé à des mesures préopératoires standards comme l'administration de mydriatiques et d'antibiotiques topiques.

Pour réduire le passage dans la circulation générale et augmenter l'activité locale, on recommande d'avoir recours à l'occlusion rhinolacrurale ou de fermer les yeux pendant 2 minutes après l'instillation.

Pour éviter que les substances actives soient chassées lors de l'administration d'autres médicaments ophtalmiques, prévoir 5 minutes au moins avant d'administrer le médicament suivant.

Ne pas porter de lentilles cornéennes souples durant le traitement. Il faut enlever les lentilles avant l'instillation des gouttes et attendre 15 minutes au moins après l'instillation avant de les remettre.

#### **4.5 Dose omise**

Si le patient oublie une dose d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC, il doit l'administrer le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, il doit sauter la dose omise et prendre la dose suivante au moment prévu. Il ne doit pas doubler la dose.

### **5 SURDOSAGE**

L'expérience de surdosage avec le diclofénac sodique est limitée, même en administration générale. Le risque de réaction toxique aiguë est extrêmement faible, un flacon de 5 mL d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC contenant seulement 5 mg de diclofénac sodique, soit 3 % de la dose orale habituellement recommandée chez l'adulte.

En cas d'ingestion accidentelle d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC, boire des liquides pour diluer le médicament.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique topique	Solution ophtalmique  Diclofénac sodique 0,1 % p/v	Acide borique, acide sorbique à 0,2 %, édétate disodique dihydraté, polyoxyl 35 huile de ricin, trométhamine et eau pour injection

La solution d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC à 0,1 % p/v : chaque mL contient 1 mg de diclofénac sodique. Offerte en flacons compte-gouttes de 2,5 mL, 5 mL et 10 mL avec l'acide sorbique comme agent de conservation.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Effets généraux

Les médicaments oculaires en gouttes ne sont pas conçus pour l'injection. On ne doit jamais les injecter sous la conjonctive, ni les introduire directement dans la chambre antérieure de l'œil.

L'activité anti-inflammatoire du diclofénac ophtalmique peut masquer le début et/ou la progression d'une infection oculaire. Le médecin doit donc être conscient de la possibilité de développement d'une infection et doit surveiller étroitement les patients prenant ce médicament.

En présence d'une infection ou en cas de risque d'infection, on doit administrer une antibiothérapie appropriée en même temps que l'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

En cas de troubles visuels, en particulier une vision floue, les patients devraient s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

### Hématologie

L'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC peut produire une exacerbation d'effets chez les patients qui prennent d'autres médicaments pouvant prolonger le temps de saignement ou qui présentent

des anomalies hémostatiques connues.

Certains médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens s'accompagnent d'un potentiel d'allongement du temps de saignement en raison d'une interférence avec l'agrégation plaquettaire. On a signalé que des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens oculaires topiques peuvent causer un saignement accru des tissus oculaires (y compris un hyphéma) en concomitance avec une opération chirurgicale oculaire. Il convient d'être prudent en utilisant des AINS après une opération ou en même temps que des agents qui prolongent la durée de saignement (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## **Ophthalmologie**

En cas de dégradation de l'épithélium cornéen, les patients devraient arrêter immédiatement l'utilisation d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC et l'état de leurs cornées devrait faire l'objet d'une surveillance étroite.

Tous les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation des plaies. C'est aussi le cas des corticostéroïdes topiques. L'administration concomitante d'un AINS topique, comme l'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC, et de stéroïdes topiques peut accentuer le risque de problèmes de cicatrisation. Il faut également souligner que l'administration concomitante d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC et de corticostéroïdes topiques chez des patients présentant déjà une inflammation cornéenne importante peut augmenter le risque de complications cornéennes. Il faut faire preuve de prudence en administrant en concomitance du diclofénac sodique et des corticostéroïdes topiques (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Selon l'expérience des AINS topiques accumulée depuis la commercialisation, les patients qui subissent des opérations oculaires compliquées ou sont atteints d'une dénervation cornéenne, de lésions épithéliales de la cornée, de diabète, d'une maladie de la surface de l'œil (p. ex., sécheresse oculaire) ou de polyarthrite rhumatoïde, ou encore qui ont subi des opérations oculaires répétées dans une courte période de temps, sont plus susceptibles de réactions oculaires indésirables (kératite, dégradation épithéliale, amincissement de la cornée, infiltrats cornéens, érosion de la cornée, ulcération cornéenne et perforation de la cornée. Ces réactions peuvent menacer la vue. Les AINS topiques, comme l'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC, doivent être administrés avec prudence chez ces patients. L'expérience post-commercialisation des AINS topiques suggère également que l'administration de ces médicaments plus de 24 heures avant une opération ou au-delà de 14 jours après une opération peut accroître le risque et la gravité des réactions indésirables affectant la cornée.

On recommande aux médecins d'examiner périodiquement l'œil et, notamment, de mesurer la pression intraoculaire (PIO). On a observé une légère élévation transitoire de la PIO chez certains patients à la suite d'une opération chirurgicale, même lorsqu'on leur administrait la diclofénac sodique solution ophtalmique.

Les patients doivent éviter de porter des lentilles cornéennes souples lors du traitement. Ils doivent enlever leurs lentilles avant l'instillation des gouttes et attendre au moins 15 minutes après l'instillation avant de les remettre.

## **Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes**

- Fertilité

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer l'effet de l'administration oculaire topique de diclofénac sodique solution ophtalmique sur la fertilité humaine.

L'administration de diclofénac à 4 mg/kg/jour à des rats mâles et femelles (soit 41 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] d'après la comparaison de surface corporelle) n'a pas eu d'effet sur la fertilité (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Comme tout médicament qui inhibe la cyclo-oxygénase ou la synthèse des prostaglandines, l'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC peut altérer la fertilité féminine; il n'est donc pas recommandé chez les femmes qui tentent de concevoir un enfant. Chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir ou qui font des examens de vérification de fertilité, il convient d'envisager l'arrêt de l'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC. L'absorption de diclofénac sodique solution ophtalmique après son administration est négligeable par comparaison à celle d'un produit administré par voie orale (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'innocuité de diclofénac sodique solution ophtalmique n'a pas été établie durant la grossesse; par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez la femme enceinte, à moins que les avantages possibles pour la mère l'emportent sur les risques pour l'enfant.

On sait que le diclofénac traverse la barrière placentaire humaine.

Comme les AINS à action générale ont comme effet connu l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines dans le système cardiovasculaire fœtal, y compris la fermeture du canal artériel, l'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC ne devrait pas être utilisé pendant le troisième trimestre de grossesse.

Il est recommandé de prescrire l'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC avec prudence durant le premier et le deuxième trimestres, et plus précisément entre le milieu et la fin du deuxième trimestre de la grossesse (à partir de la 20<sup>e</sup> semaine environ), car les AINS à action générale peuvent causer un dysfonctionnement rénal menant à l'oligoamnios chez le fœtus et, dans certains cas, un dysfonctionnement rénal ou une insuffisance rénale chez le nouveau-né.



L'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC ne devrait pas être utilisé pendant les deux premiers trimestres de grossesse, à moins que les avantages pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Chez les femmes qui tentent de concevoir ou qui en sont au premier ou au deuxième trimestre de leur grossesse, le diclofénac doit être administré à la dose la plus faible possible et le moins longtemps possible.

Après une administration topique dans l'œil, le diclofénac n'est pas détecté dans la circulation générale (< 10 ng/mL). Son utilisation chez la femme enceinte ne devrait pas entraîner d'exposition fœtale au médicament (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le diclofénac sodique pour usage topique (ophtalmique) est excrété dans le lait maternel. Cela dit, lors d'études menées chez des animaux, on a détecté la présence de diclofénac dans le lait après l'administration orale. Par ailleurs, on a détecté une faible concentration de diclofénac (100 ng/mL) dans le lait d'une mère qui avait reçu le médicament par voie orale. Comme beaucoup de médicaments passent dans le lait maternel, des précautions s'imposent.

L'utilisation d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC n'est pas recommandée chez la femme qui allaite, à moins que les avantages possibles pour la femme l'emportent sur les risques pour l'enfant.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants et adolescents (moins de 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (plus de 65 ans) :** La diclofénac sodique solution ophtalmique était bien toléré par les patients présentant des affections inflammatoires oculaires post-traumatiques et des réactions inflammatoires de l'œil à la suite d'une opération de la cataracte, y compris les personnes âgées dont les cataractes séniles nécessitaient extraction et réimplantation de lentille.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

La réaction indésirable la plus fréquemment observée est une sensation passagère d'irritation

de l'œil légère à modérée.

Autres réactions moins fréquemment observées : douleur, prurit et hyperémie oculaires et vision trouble immédiatement après l'instillation des gouttes dans l'œil.

On a observé des cas de kératite ponctuée ou de lésions cornéennes, habituellement faisant suite à une application fréquente.

On a signalé de rares cas de dyspnée et d'exacerbation d'asthme.

## **8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques**

Les études cliniques étant menées dans des conditions très précises, les taux de réactions indésirables observés au cours de ces études ne correspondent pas nécessairement à ceux observés dans la pratique. On ne doit pas les comparer aux taux observés lors d'études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les réactions indésirables observées lors des études cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés au médicament et pour obtenir des taux approximatifs.

Après instillation dans l'œil, diclofénac sodique solution ophtalmique s'accompagne d'une sensation de brûlure légère à modérée chez 5 à 15 % des patients participant à l'étude. Ces symptômes sont passagers et nécessitent rarement l'arrêt du traitement. En outre, on a signalé un cas de chacun des symptômes suivants : sensibilité à la lumière, goût désagréable, sensation de pression et coloration de la cornée. On a rapporté deux cas de réaction allergique. L'incidence des cinq derniers symptômes était de 0,2 à 0,3 % de tous les patients étudiés.

Lors des études portant sur l'opération de la cataracte, jusqu'à 28 % des patients recevant diclofénac sodique solution ophtalmique ont présenté une kératite, bien que, dans un grand nombre de ces cas, une kératite avait été remarquée avant le début du traitement.

On a signalé une élévation de la pression intraoculaire chez 15 % environ des patients à la suite d'une opération de la cataracte.

Un larmoiement a été signalé dans 30 % environ des études de cas après chirurgie réfractive incisionnelle.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées chez 5 % ou moins des patients : anomalies de vision, élévation aiguë de la PIO, vision trouble, conjonctivite, dépôts sur la cornée, œdème cornéen, taie cornéenne, lésions cornéennes, écoulements, enflure de la paupière, injection, iritis, irritation, démangeaisons, troubles de la sécrétion des larmes et allergie oculaire.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées chez 3 % ou moins des patients : douleur abdominale, asthénie, frissons, étourdissements, œdème facial, fièvre, maux de tête, insomnie,

nausées, douleur, rhinite, infection virale et vomissements.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Chez les patients présentant des facteurs de risque de troubles cornéens, notamment lors de la prise de corticostéroïdes ou en présence de maladies concomitantes, dont les infections et la polyarthrite rhumatoïde, le diclofénac a été associé à une kératite ulcéreuse, à un amincissement de la cornée, à une kératite ponctuée, à un défaut d'épithélium cornéen et à un œdème cornéen. Tous ces effets peuvent menacer la vision.

On a signalé des affections allergiques : hyperémie conjonctivale, conjonctivite allergique, érythème des paupières, allergie oculaire, irritation oculaire, écoulement oculaire, irritation des paupières, œdème des paupières, œdème conjonctival, follicules conjonctivaux, prurit des paupières, hyperémie oculaire, urticaire, éruption cutanée, eczéma, érythème, prurit, hypersensibilité, asthme, dyspnée, toux et rhinite.

Autres réactions observées : gêne oculaire, retard de cicatrisation, perforation de la cornée et encroûtement des paupières.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Les interactions avec les comportements individuels n'ont pas été établies.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

- Le diclofénac oculaire à 0,1 % a été utilisé en toute sécurité lors des études cliniques en association avec les antibiotiques à usage oculaire.
- Si plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, les médicaments doivent être administrés à 5 minutes d'intervalle au moins. Les onguents oculaires devraient être administrés en dernier.

**Tableau 2 – Interactions médicamenteuses établies ou potentielles**

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Corticostéroïdes topiques	É	Augmentation possible du risque d'apparition de complications cornéennes, comme un ralentissement ou un retard du rétablissement de la cornée chez les patients présentant déjà une inflammation cornéenne importante.	La prudence est de mise.
Médicaments prolongeant le temps de saignement	É	Augmentation possible du risque d'hémorragie.	La prudence est de mise.

É : étude de cas (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

### 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 preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le diclofénac sodique est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien ayant des propriétés analgésiques. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé; toutefois, il ne suit pas l'axe hypophyso-surrénalien, même en administration générale. Le diclofénac sodique inhibe la synthèse des prostaglandines en entravant l'action de la prostaglandine synthétase. Les prostaglandines jouent un rôle majeur dans plusieurs processus inflammatoires de l'œil et semblent intervenir dans la réponse myotique durant la chirurgie oculaire. L'application topique de diclofénac sodique diminue significativement l'activité de la prostaglandine

synthétase dans l'œil enflammé, mais ne semble pas supprimer le système immunitaire.

## 10.2 Pharmacodynamie

Des études cliniques ont montré que diclofénac sodique solution ophtalmique inhibe le myosis pendant l'opération de la cataracte, qu'il réduit l'inflammation consécutive aux interventions chirurgicales, aux traumatismes ou à d'autres affections inflammatoires non infectieuses. Diclofénac sodique solution ophtalmique en administration prophylactique réduit la fréquence et l'intensité de l'œdème maculaire cystoïde chez les patients opérés de la cataracte avec implantation d'une lentille intraoculaire.

L'épithélialisation n'était ni compromise ni retardée. Après l'intervention chirurgicale, une élévation légère et passagère de la pression intraoculaire (PIO) a été observée chez certains patients, même en utilisant diclofénac sodique solution ophtalmique.

## 10.3 Pharmacocinétique

Chez l'homme, le médicament passe rapidement dans l'humeur aqueuse après l'application oculaire topique de 3 à 16 gouttes de diclofénac sodique 0,1 %. La concentration de diclofénac inchangé dans l'humeur aqueuse variait fortement, allant de 10 à 505 ng/g. Après l'instillation d'une dose unique de gouttes ophtalmiques, la concentration plasmatique est indécélable, indiquant qu'il ne se produit pas d'absorption mesurable dans la circulation générale.

### Insuffisance hépatique et rénale

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du diclofénac n'est pas bien compris. Toutefois, on n'a pas détecté de médicament dans le plasma, ce qui indique qu'il ne se produit aucune absorption mesurable dans la circulation générale après l'instillation des gouttes ophtalmiques.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

La solution APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC (diclofénac sodique) à 0,1 % p/v en flacons doit être conservée entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière. Jetez 28 jours après ouverture.

Ranger le produit dans un endroit protégé, hors de la portée des enfants.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le patient doit veiller à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil ni aucune autre surface, pour éviter de contaminer la solution.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

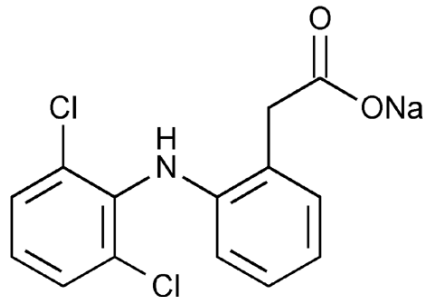
Nom propre : Diclofénac sodique USP

Dénomination chimique : (1) sel monosodique de 2-[(2, 6-dichlorophényl)-amino] acide benzèneacétique

(2) acétate de sodique [o-(2,6-dichloroanilino)-phényl]

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le diclofénac sodique est une poudre cristalline blanche ou légèrement jaune, légèrement hygroscopique avec un goût amer salé.

Solubilité : Très soluble dans le méthanol, soluble dans l'alcool, difficilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques par indication

##### Première indication : inflammation post-traumatique

Diclofenac sodique solution ophtalmique a été étudié comme traitement de l'inflammation post-traumatique due à des plaies non pénétrantes et en traitement prophylactique des réactions inflammatoires de l'œil faisant suite à une opération de la cataracte.

Les inflammations post-traumatiques de l'œil répondaient rapidement à diclofénac sodique solution ophtalmique, sans retard de la ré-épithélialisation.

Les inflammations de l'œil s'accompagnent de quatre grands symptômes cibles : l'injection conjonctivale, l'injection ciliaire, la douleur et l'atteinte cornéenne. Ces symptômes ont été surveillés régulièrement chez une série de 147 patients présentant diverses affections inflammatoires aiguës et chroniques. Dans les 4 à 5 jours suivant le début du traitement par diclofénac sodique solution ophtalmique, de 90 à 96 % des patients montraient une nette amélioration. Parmi ces derniers, 96 % étaient considérés comme cliniquement guéris, après 4 à 15 jours de traitement par diclofénac sodique solution ophtalmique en moyenne.

### **Deuxième indication : anti-inflammatoire postopératoire**

Diclofénac sodique solution ophtalmique s'est montré également utile comme anti-inflammatoire postopératoire chez les patients opérés de la cataracte. En général, le traitement par diclofénac sodique solution ophtalmique commençait 3 ou 4 heures avant l'opération et se poursuivait après l'opération pendant 4 semaines au maximum à la dose anti-inflammatoire usuelle requise.

Diclofénac sodique solution ophtalmique était efficace pour réduire ou éliminer les réactions inflammatoires postopératoires telles que la turbidité de la chambre antérieure, l'œdème cornéen, la concentration élevée des protéines, l'injection ciliaire et l'hyperémie conjonctivale. En outre, la douleur postopératoire a été constamment réduite. Diclofénac sodique solution ophtalmique s'accompagnait aussi d'un important effet antimyotique, qui était manifeste durant l'opération elle-même, ainsi que durant le premier jour après l'opération.

Diclofénac sodique solution ophtalmique était bien toléré par les patients présentant des affections inflammatoires oculaires post-traumatiques et des réactions inflammatoires de l'œil à la suite d'une opération de la cataracte, y compris les personnes âgées dont les cataractes séniles nécessitaient extraction et réimplantation de lentille. Parmi les quelque 500 patients qui ont participé aux études cliniques de diclofénac sodique solution ophtalmique, de 5 à 15 % se sont plaints d'une légère sensation de brûlure passagère lors de l'instillation. Aucun traitement n'a été interrompu pour des raisons d'intolérance ou de mauvaise acceptation de la part du patient.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

Le diclofénac sodique est un dérivé de l'acide phénylacétique ayant une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique démontrée dans divers modèles

pharmacologiques.

## Pharmacologie non clinique

### Activité anti-inflammatoire

#### Rats

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée en mesurant l'inhibition de l'œdème de la patte (solution de carraghénine et suspension de kaolin) et la réduction de l'arthrite à adjuvant (adjuvant de Freund) suivant l'administration orale.

**Tableau 3 :** Inhibition de l'œdème provoquée par

Préparation	Carraghénine (DE <sub>50</sub> mg/kg) p.o.*	Kaolin (DE <sub>50</sub> mg/kg) p.o.*
Diclofénac sodique	2,1	1,2

\*Déterminée par interpolation graphique de 3 doses ou plus

On a provoqué une inflammation oculaire chez des rats au moyen de divers agents chimiques, dont la carraghénine, la formaline, l'albumine, la levure et la moutarde. Une dose de diclofénac sodique 0,1 % a été instillée dans l'œil à divers moments jusqu'à 4 heures avant l'administration de l'agent chimique provocateur. Le pourcentage de l'inhibition maximale par le diclofénac sodique de l'œdème provoqué chimiquement a été supérieur à celui de la plupart des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'indométhacine, la référence.

Irritant	Inhibition en %	
	Diclofénac 0,1 %	Indométhacine 0,1 %
Carraghénine	31,9 %	non disponible
Levure	29,2 %	21,2 %
Albumine	24,4 %	22,0 %
Moutarde	20,7 %	19,6 %

#### Lapins

Paracentèse oculaire :

Après paracentèse primaire de la chambre antérieure, l'œil du lapin devient congestionné et il y a un afflux de protéines dans l'humeur aqueuse. L'irritation oculaire due à la paracentèse chez le lapin constitue donc un bon modèle pour l'étude des agents anti-inflammatoires ophtalmiques.

Différentes concentrations de diclofénac sodique (de 0,01 à 1 %) ont été instillées à des lapins



en prophylaxie à divers moments (de 15 minutes à 1 heure) avant l'induction de la paracentèse primaire et/ou secondaire. L'instillation de diclofénac a entraîné une inhibition reliée à la dose de l'afflux de protéines s'inscrivant entre 72 et 100 %. L'effet optimal a été atteint avec 100 à 300 nmol/mL, et la DI50 était de 5,4 nmol/œil (équivalent à 0,0017 %). Cet effet inhibiteur était légèrement plus puissant que celui obtenu avec l'indométhacine.

L'efficacité du diclofénac sodique est liée à son haut degré de solubilité lipidique, ce qui accroît la pénétration dans les tissus intraoculaires.

On a également déterminé l'évolution temporelle de l'effet inhibiteur en augmentant la durée de l'intervalle entre l'instillation et la paracentèse. La demi-vie de l'effet inhibiteur était de 10 heures environ.

Dans un autre groupe de lapins qui avaient fait l'objet de paracentèses primaire et secondaire, on a instillé un volume de 50 µl de diclofénac sodique à des concentrations de 0 à 20 mM une heure avant la première paracentèse. Les concentrations supérieures à 2 mM ont significativement réduit les concentrations en protéines, l'accumulation des leucocytes dans l'humeur aqueuse secondaire et la PIO ( $p < 0,001$ ), mais n'ont eu aucun effet antimyotique.

Dans une étude où la paracentèse primaire était suivie d'une leucotaxie provoquée chimiquement, l'instillation de diclofénac sodique à des concentrations  $\geq 0,064$  % a diminué les concentrations de protéines et l'accumulation des leucocytes dans l'humeur aqueuse, et a fortement inhibé l'augmentation de la PIO.

Uvéite provoquée par endotoxines :

Chez des lapins, on a provoqué une uvéite en injectant l'endotoxine *Shigella* dans le centre de l'humeur vitrée de chaque œil. Quinze minutes avant l'injection de l'endotoxine, les animaux ont été traités par 10 µL de diclofénac sodique à des concentrations allant de 0,0625 à 1 %, ou par l'excipient seul comme témoin. Des instillations subséquentes ont été faites 5, 12 et 23 heures après la provocation. Aux concentrations allant jusqu'à 0,25 %, les gouttes de diclofénac sodique ont inhibé significativement l'afflux de leucocytes et l'activité de la prostaglandine synthétase ( $p < 0,01$ ), et ont réduit la teneur en protéines dans l'humeur aqueuse ( $p < 0,05$ ). La concentration optimale était de 0,25 %; les concentrations plus élevées semblent avoir provoqué elles-mêmes une irritation.

On a aussi provoqué une uvéite dans l'œil de lapins en injectant de l'albumine sérique bovine dans l'humeur vitrée. Après le rétablissement, les animaux ont été soumis à une deuxième provocation par injection i.v. de 10 mg/kg d'albumine sérique bovine pour produire une réponse secondaire. On a administré à des groupes d'animaux, soit 100 µL de diclofénac sodique 0,25 %, soit de l'indométhacine 0,5 %, en 3 applications sur la cornée au cours d'une période de 24 heures débutant 30 minutes avant la provocation i.v. À un autre groupe d'animaux, on a administré des gouttes de diclofénac sodique, 100 µL 3 fois/jour au cours d'une période de 48 heures débutant 24 heures après la provocation i.v.

Administrées avant ou après la provocation, les gouttes de diclofénac sodique ont réduit efficacement et de façon significative la réaction oculaire à la réponse immunologique. Par contre, les concentrations de protéines et de leucocytes n'ont été que légèrement modifiées par l'indométhacine. Le diclofénac et l'indométhacine ont tous deux causé une inhibition de l'activité de la prostaglandine synthétase ( $p < 0,05$ ) que l'intervention avait haussée notablement au-dessus des valeurs normales.

Brûlures oculaires expérimentales par un alcali :

L'instillation, 3 fois par jour, de gouttes de diclofénac sodique (1,0 %) dans les deux yeux de lapins dont le segment antérieur de l'œil avait été brûlé légèrement par un alcali a réduit substantiellement la vascularisation de la cornée et l'injection intravasculaire. Les taux de lactate et de glucose dans le stroma de la cornée ont diminué de façon marquée, indiquant la normalisation des perturbations de la barrière hémato-aqueuse et la réduction des concentrations de leucocytes.

Régénérescence de la cornée :

On a enlevé l'épithélium cornéen des yeux de 3 groupes de lapins. Un premier groupe a été traité par 2 à 4 gouttes de diclofénac sodique 0,1 % par jour pendant 7 jours, un deuxième groupe, par l'excipient seul, et le troisième groupe n'a reçu aucun traitement. À la fin de la période de traitement, l'épithélium cornéen était entièrement régénéré dans les trois groupes. Les animaux qui avaient reçu l'excipient se sont rétablis le plus rapidement et ceux qui n'avaient reçu aucun traitement se sont rétablis le plus lentement. On a donc conclu que les gouttes de diclofénac sodique avaient retardé légèrement la ré-épithélialisation de la cornée sans toutefois l'inhiber.

Ces résultats sont corroborés par une autre étude sur des lapins qui ont subi une dé-épithélialisation partielle de la cornée. Les gouttes de diclofénac sodique (0,01 %, 0,1 % et 0,5 %) ont inhibé efficacement la libération des leucocytes polynucléaires dans le fluide lacrymal sans toutefois modifier le taux de régénérescence de la cornée.

*Cobayes :*

Dans un modèle expérimental de kératite et de conjonctivite virale (virus *Herpes simplex* de type 1) chez le cobaye, l'instillation de gouttes de diclofénac sodique 0,1 % 5 fois par jour, du 3<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> jour suivant l'inoculation, n'a pas atténué la conjonctivite provoquée par le VHS, ce qui laisse penser que les prostaglandines n'interviennent pas dans cette affection.

### **Activité antimyotique**

On a étudié l'effet antimyotique des gouttes oculaires de diclofénac sodique 0,1 % et d'atropine 0,1 % chez des groupes de lapins ayant subi une paracentèse de la chambre antérieure de l'œil.

Le diclofénac sodique, administré à une concentration de 0,1 % à divers moments au cours des 2 heures précédant l'intervention chirurgicale, a efficacement inhibé la réponse myotique provoquée par l'opération, exerçant un effet controlatéral notable. L'atropine a aussi montré un effet antimyotique marqué, mais sans effet controlatéral. Quand les deux médicaments sont administrés conjointement, le diclofénac sodique semble rehausser l'effet de l'atropine.

### ***Inhibition des prostaglandines***

Il existe une corrélation étroite entre certaines réactions fébriles et une augmentation des taux de prostaglandines dans le cerveau. Le diclofénac (0,5 mcg/mL) diminue la formation de la prostaglandine E<sub>2</sub>, parallèlement à l'antipyrèse, sans toutefois causer d'hypothermie chez l'animal afébrile. En ce qui a trait à la synthèse in vitro des prostaglandines, la concentration inhibitrice moyenne (CI<sub>50</sub>) est de 1,6 mcM/L.

### ***Adhésivité plaquettaire***

À la dose de 15 mcg/mL, le diclofénac a réduit de 50 % l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène chez le lapin. L'adhésivité induite par l'ADP à la même dose était réduite de manière similaire. À la dose de 10 mg/kg p.o. le diclofénac protégeait les lapins contre l'action létale de la thrombokine sans effet délétère.

### **Pharmacocinétique non clinique**

À la suite d'une seule instillation sous-conjonctivale de 0,5 mL de diclofénac sodique 0,1 % à des lapins, on pouvait déceler du diclofénac inchangé dans l'humeur aqueuse de 1 à 4 heures après l'administration. La concentration maximale moyenne, soit 649 ng/g, était observée 2 heures après l'administration; après 4 heures, la concentration moyenne du médicament dans l'humeur aqueuse était de 45 ng/g.

On a administré à des lapins une dose unique de 50 mcg de diclofénac sodique marqué au <sup>14</sup>C dans les deux yeux. Les tissus externes directement en contact avec la solution, la cornée et la conjonctive, ont affiché les concentrations du médicament les plus élevées dans les 30 minutes après l'administration. Le médicament a pénétré dans la cornée et a été décelé en concentration mesurable dans tous les tissus oculaires pendant 6 heures au moins. La différence de concentration entre les tissus externes et intraoculaires s'établit à un ordre de grandeur environ. On a aussi décelé de faibles concentrations de diclofénac sodique dans la circulation générale, où le médicament était encore décelable 6 heures après l'application topique.

**Tableau 5 :** Concentrations moyennes de diclofénac sodique dans le sang et dans les tissus oculaires des lapins après application topique de 50 mcg par œil

Tissu*	Intervalle de temps			
	0,5 heure	1,0 heure	3,0 heures	6,0 heures
Sang	0,053	0,015	0,009	0,010
Cornée	8,366	3,451	1,120	2,126
Conjonctive	4,722	0,933	0,428	0,600
Membrane nictitante	2,814	0,461	0,460	0,196
Corps ciliaire	0,564	0,211	0,067	0,161
Sclérotique	0,470	0,105	0,60	0,086
Choroïde/rétine	0,451	0,099	0,041	0,040
Iris	0,358	0,228	0,116	0,275
Humeur aqueuse	**	0,168	0,050	**
Nerf optique	0,071	0,076	0,076	**
Humeur vitrée	0,025	0,007	**	**
Cristallin	0,014	0,008	0,006	0,012

\*Concentrations exprimées en mcg/g \*\*Non disponible

Chez l'homme, le médicament passe rapidement dans l'humeur aqueuse après l'application topique de 3 à 16 gouttes de diclofénac sodique 0,1 % dans l'œil. La concentration de diclofénac inchangé dans l'humeur aqueuse variait fortement, allant de 10 à 505 ng/g.

**Après l'instillation d'une dose unique de gouttes ophtalmiques, la concentration plasmatique est indécélable, indiquant qu'il ne se produit pas d'absorption mesurable dans la circulation générale.**

## Toxicologie générale

### Toxicité aiguë

On a étudié la toxicité aiguë de la diclofénac sodique solution ophtalmique 0,1 % après administration orale à des rats et à des souris. Voici les résultats de l'administration par gavage d'une dose orale unique :

Espèce	Volume diclofénac sodique (mL/kg)	Dose équivalente (mg/kg)	Mortalité
Souris (mâles et femelles)	5	5	0/10
	30	30	0/10
	50	50	7/10
	100	30	3/15
Rats (mâles et femelles)	30	30	0/10
	50	50	1/10

Chez la souris, la DL<sub>50</sub> orale calculée était de 103,8 mg/kg pour les femelles et entre 30 et 50

mg/kg pour les mâles. Les signes de toxicité étaient la ptose, l'activité motrice réduite et la diarrhée.

Chez le rat, la dose orale maximale était limitée par le volume de solution pouvant être administré. Le taux de mortalité de 50 % n'a pas été atteint et la DL<sub>50</sub> est considérée comme étant supérieure à 50 mg/kg. Les signes de toxicité chez le rat étaient la salivation, l'hypothermie, l'activité motrice réduite et la cachexie.

### ***Toxicité à long terme***

#### *Toxicité générale du diclofénac sodique*

Des rats mâles et femelles ont été traités avec le diclofénac sodique par voie orale pendant 59 à 98 semaines à des doses allant de 0,25 à 2,0 mg/kg/jour. On a observé une ulcération liée à la dose du tractus gastro-intestinal. Toutefois, le gain de poids corporel et la consommation alimentaire des groupes traités étaient similaires à ceux des animaux témoins. Des données hématologiques montrant une tendance à la leucocytose neutrophilique et à l'anémie dans les groupes recevant des doses fortes ou intermédiaires ont été relevées, plus particulièrement chez les femelles. Les femelles avaient aussi tendance à présenter une hypertrophie des surrénales, une baisse de la glycémie et une hausse de la phosphatase alcaline.

L'administration orale à long terme de 0 à 50 mg/kg/jour de diclofénac sodique à des babouins a également entraîné une ulcération gastro-intestinale. La constipation, avec diarrhée occasionnelle, était aussi une caractéristique marquée. Chez tous les animaux, on a noté une baisse de l'albumine sérique liée à la dose; de l'anémie et une augmentation de la vitesse de sédimentation ont été observées à la dose élevée. Tous les paramètres physiques et hématologiques sont revenus à la normale durant la période de rétablissement ultérieure.

Le diclofénac sodique n'a eu aucun effet mutagène et n'avait pas d'activité carcinogène chez les modèles rongeurs.

### ***Études sur l'irritation locale***

#### *Étude de 1 semaine chez des lapins*

On a administré pendant 5 jours consécutifs 0,1 mL de solution de diclofénac sodique (0,3 % ou 0,5 %) ou d'excipient (placebo) dans le sac conjonctival des yeux des lapins. L'œil gauche était traité et l'œil droit servait de témoin. Des examens à la lampe à fente 6 et 24 heures après chaque instillation ont révélé que les deux concentrations de diclofénac sodique étaient pratiquement non irritantes.

#### *Étude de 2 semaines chez des lapins*

On a instillé des solutions de diclofénac sodique 0,25 % et 0,5 % (50 µL) 8 fois par jour dans le

sac conjonctival inférieur des yeux de lapins. Un groupe de lapins a reçu une solution saline comme témoin. Après 2 semaines de traitement, on n'a noté ni irritation ni altération des structures oculaires ou des tissus palpébraux. La PIO dans le groupe traité et la PIO dans le groupe témoin étaient comparables.

#### *Étude de 4 semaines chez des lapins*

On a instillé du diclofénac sodique 0,1 % dans le sac conjonctival des yeux de lapins 5 fois par jour pendant 4 semaines consécutives. Les examens ophtalmiques effectués deux fois par jour durant tout le traitement sont restés normaux. À la fin du traitement, on n'a observé aucune anomalie hématologique ni biochimique, et les examens histopathologiques n'ont révélé aucune anomalie systémique ou macroscopique liée au traitement.

#### *Études de 3 mois chez des lapins*

On a fait 5 instillations par jour d'une diclofénac sodique solution ophtalmique 0,1 % ou 0,5 % dans le sac conjonctival des yeux de lapins pendant 3 mois. Un troisième groupe a reçu une solution saline. L'œil gauche de chaque animal était traité, alors que l'œil droit servait de témoin.

Les examens cliniques n'ont révélé aucune anomalie générale ou locale. Des observations ophtalmologiques détaillées et des examens de laboratoire et de pathologie des structures oculaires ont confirmé l'innocuité de la solution de diclofénac sodique 0,1 % administrée par voie topique dans les yeux des lapins pendant des périodes prolongées.

#### ***Toxicologie pour la reproduction et le développement :***

La toxicité pour la reproduction a été évaluée lors d'études sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire (segment I) et sur le développement périnatal et post-natal (segment III) menées chez des rats, et de diverses études sur le développement embryo-fœtal (segment II) chez des souris, des rats et des lapins. La plupart de ces études comportaient l'administration de doses toxiques, et bon nombre des femelles sont mortes, généralement des suites d'une péritonite. Des études sur la reproduction et le développement (segment II) chez l'animal ont démontré que l'administration de diclofénac pendant l'organogenèse n'entraîne pas d'effets tératogènes malgré l'apparition d'effets toxiques chez les mères et les fœtus; chez la souris, à des doses administrées par voie orale pouvant atteindre 20 mg/kg/jour (soit environ 102 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de gouttes oculaires diclofénac sodique solution ophtalmique, solution, qui est de 0,8 mg/jour selon la comparaison de surface corporelle) et, chez la rate et la lapine, à des doses administrées par voie orale pouvant atteindre 10 mg/kg/jour (soit environ 102 et 203 fois, respectivement, la DMRH selon la comparaison de surface corporelle). Chez la souris, des doses orales de 10 et de 20 mg/kg/jour administrées des jours 0 à 17 de la gestation ont eu des effets toxiques chez les fœtus (réduction du nombre de fœtus et de l'ossification) découlant d'une importante toxicité maternelle. Des données semblables ont été obtenues chez le rat. Des observations légèrement

contradictoires ont été faites à la dose de 4 mg/kg/jour, mais pas à celle de 2 mg/kg/jour, et des effets manifestes – dont la réduction de l'ossification – ont été notés aux doses les plus fortes, et imputés à la toxicité maternelle. Chez des lapines gravides recevant des doses orales pouvant atteindre 10 mg/kg/jour (environ 203 fois la DMRH de gouttes oculaires selon la surface corporelle) tout au long de la gestation, on a noté une augmentation des taux de résorption, une diminution du poids des fœtus et des malformations squelettiques, toutes liées à la dose. La dose la plus forte s'est révélée embryotoxique, mais rien n'indique que le médicament est tératogène. On a administré le diclofénac par voie orale à des rats des deux sexes avant et pendant l'accouplement, ainsi que durant la gestation et la lactation lors d'une étude de segment I, et à des rates gravides du jour 15 de la gestation au jour 21 de la lactation lors d'une étude de segment III, à des doses de 2 et de 4 mg/kg/jour (soit 20 et 41 fois la DMRH de gouttes oculaires d'après la surface corporelle). Des cas de mortalité maternelle dus à l'ulcération gastro-intestinale et à la péritonite ont été recensés dans les deux études. L'administration de diclofénac sodique a été généralement associée à une légère augmentation de la durée de la gestation et à quelques cas de dystocie se traduisant par une hausse de la mortalité périnatale. Même en l'absence de dystocie, on notait habituellement une hausse de la mortalité embryofœtale et/ou périnatale. On a également observé une réduction du poids des petits à la naissance. Des altérations fœtales ont été relevées même avec la dose la plus faible, soit 2 mg/kg/jour, et ce, dans les deux études. Outre les cas de mortalité associés à la dystocie, la survie post-natale n'a pas été affectée. L'administration orale de diclofénac à 2 et à 4 mg/kg/jour à des rats des deux sexes n'a pas eu d'effet notable sur la fertilité.

L'administration d'AINS (y compris le diclofénac) inhibait l'ovulation chez la lapine et l'implantation et la placentation chez la rate, et entraînait une fermeture précoce du canal artériel fœtal. Les doses de diclofénac qui se sont révélées toxiques pour la mère ont été associées à la dystocie et à l'allongement de la gestation, ainsi qu'à une diminution de la survie des fœtus et à un retard de croissance intra-utérine chez le rat. Les effets minimes du diclofénac sur les paramètres de reproduction et la mise bas, de même que la constriction in utero du canal artériel, sont dus aux propriétés pharmacologiques de cette classe d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrVOLTAREN® OPHTHA, Solution ophtalmique à 0,1 % p/v, Numéro de contrôle de la présentation : 269518, Monographie de produit, Novartis Pharma Canada inc., (11 avril 2023).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### Pr APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC

#### Diclofénac Sodique Solution Ophtalmique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC** 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC**.

#### Pour quoi utilise-t-on APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC ?

APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC est utilisé pour traiter l'inflammation de l'œil :

- après une opération de la cataracte ou
- après une blessure non pénétrante à l'œil.

#### Comment APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC agit-il ?

APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il aide à réduire la production de certaines substances chimiques dans les yeux (appelées prostaglandines) qui causent de la douleur et de l'enflure.

#### Quels sont les ingrédients d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC ?

Ingrédient médicamenteux : Diclofénac sodique

Ingrédients non médicamenteux : Acide borique, acide sorbique (comme agent de conservation), édétate disodique dihydraté, eau pour injection, huile de ricin polyoxyl 35 et trométhamine.

#### APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution ophtalmique, 0,1 % p/v se présente en bouteilles de 2,5 mL, 5 mL et 10 mL.

#### Ne pas utiliser APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC si :

- vous êtes allergique au diclofénac sodique, à tout autre ingrédient de la formulation (voir section [Quels sont les ingrédients d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC - Ingrédients non médicamenteux](#))
- vous avez déjà eu une réaction à d'autres médicaments du groupe des AINS, dont les



suivants :

- acide acétylsalicylique
- diflunisal
- ibuprofène
- flurbiprofène
- kétoprofène
- indométhacine
- acide méfénamique
- piroxicam
- sulindac
- acide tiaprofénique

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

- Vous avez eu une opération chirurgicale oculaire compliquée ou subi plusieurs opérations aux yeux;
- Vous avez des problèmes cornéens préexistants ou des problèmes de surface oculaire (p. ex. sécheresse oculaire);
- Vous êtes diabétique;
- Vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde.

**Autres mises en garde :**

- L'utilisation d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC plus de 24 heures avant une opération oculaire ou pendant plus de 14 jours après l'opération peut accroître le risque de développement d'effets secondaires oculaires graves.
- Consultez votre professionnel de la santé si le traitement ne vous soulage pas ou si d'autres problèmes se manifestent, par exemple, une infection oculaire ou des problèmes de saignement.
- Signalez toute réaction à votre professionnel de la santé. C'est très important, car cela l'aidera à déceler et à prévenir rapidement des problèmes potentiels.
- Si vous avez des problèmes de vision, en particulier si votre vue est floue, NE conduisez PAS de véhicule ET N'utilisez PAS de machine.
- Votre bilan médical régulier et la surveillance de votre pression intraoculaire sont essentiels.

**Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous pensez l'être, dites-le à votre professionnel de la santé. Vous ne devriez pas utiliser APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC si vous êtes enceinte, à moins que ce

traitement ne soit absolument nécessaire.

Comme c'est le cas pour les autres médicaments anti-inflammatoires, vous ne devez pas utiliser APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC pendant les 3 derniers mois de grossesse, puisque ce produit pourrait faire du tort à l'enfant à naître ou entraîner des problèmes lors de l'accouchement.

Si vous allaitez, dites-le à votre professionnel de la santé.

Vous ne devriez pas allaiter si vous prenez APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC, puisque ce produit peut causer du tort à votre nourrisson.

Votre professionnel de la santé discutera avec vous des risques associés à la prise d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC pendant la grossesse ou l'allaitement.

### **Fertilité féminine :**

L'utilisation d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC n'est pas recommandée chez les femmes qui essaient de concevoir un enfant, puisque ce produit peut altérer la fertilité féminine.

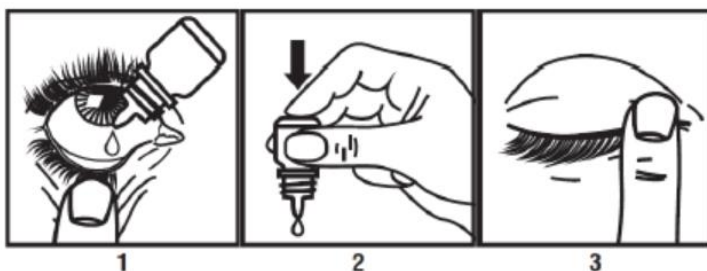
**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

### **Les produits suivants pourraient interagir avec APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC :**

- Corticostéroïdes
- Médicaments prolongeant le temps de saignement

### **Comment prendre APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC :**

**APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC doit être utilisé par voie topique.**



- Lavez-vous les mains et asseyez-vous ou prenez une position confortable. Enlevez vos lentilles cornéennes, si vous en portez, avant d'instiller les gouttes.
- Examinez l'extrémité du compte-gouttes pour vous assurer qu'elle n'est pas ébréchée ou fendue

- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, ni aucune autre surface pour éviter de contaminer la solution. La solution et le compte-gouttes doivent absolument rester propres.
- Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller (image 1).
- Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.
- Appuyez doucement sur le fond de la bouteille avec l'index pour faire tomber une goutte d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC à la fois.
- NE serrez PAS la bouteille, qui est conçue pour qu'une légère pression sur le fond suffise à libérer une goutte (image 2).
- Fermez l'œil et appuyez doucement votre index contre le coin interne de l'œil pendant 2 minutes (image 3).
- Si vous devez instiller des gouttes dans les deux yeux, recommencez l'opération pour l'autre œil.
- Rebouchez hermétiquement la bouteille tout de suite après l'utilisation. Vous NE devez NI essayer NI rincer l'extrémité du compte-gouttes.
- Si une goutte rate l'œil, essayez encore.
- Essuyez tout excédent de liquide sur le visage avec un mouchoir en papier.
- Si vous devez instiller d'autres médicaments en gouttes dans le même œil, attendez 5 minutes au moins entre les médicaments. Les onguents doivent être administrés en dernier.
- Lavez-vous les mains pour enlever les traces de médicament.

### **Dose habituelle :**

#### Opération de la cataracte

Avant l'opération : appliquez 1 goutte dans l'œil affecté ou les deux yeux, 5 fois au maximum durant les 3 heures précédant l'opération.

Après l'opération : appliquez 1 goutte dans l'œil affecté ou les deux yeux 15, 30 et 45 minutes après l'opération. Ensuite, appliquez 1 goutte 3 à 5 fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 4 semaines.

#### Inflammation due à une plaie non pénétrante

Appliquez 1 goutte dans l'œil affecté ou les deux yeux 4 ou 5 fois par jour selon les instructions du professionnel de la santé.

### **Surdosage :**

En cas d'ingestion accidentelle d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC, boire des liquides pour diluer le médicament.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC, 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 une dose de ce médicament, administrez-la le plus tôt possible. Cependant, si l'heure de la dose suivante est proche, omettez la dose oubliée et reprenez l'administration régulière. NE doublez PAS la dose.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC ?**

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

Il est possible que vous éprouviez, occasionnellement, une sensation de brûlure légère ou modérée lors de l'instillation d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC dans l'œil. Ce symptôme disparaît normalement rapidement, mais si cet effet, ou d'autres effets secondaires, persistent, consultez votre professionnel de la santé.

**Effets secondaires oculaires peu fréquents :** démangeaisons, rougeur des yeux et vision trouble immédiatement après l'instillation des gouttes, douleur oculaire, inflammation de la surface oculaire avec lésions superficielles, sensibilité à la lumière, anomalie de vision, allergie oculaire, conjonctivite, gonflement de l'œil, opacité de la surface de l'œil, œdème des paupières, irritation oculaire, écoulement oculaire, rougeur des paupières, œdème ou éruption cutanée, encroûtement des paupières, gêne oculaire, retard de la cicatrisation et coloration de la cornée.

**Effets secondaires peu fréquents dans le reste du corps :** mauvais goût, sensation de pression, douleur abdominale, impression de faiblesse, frissons, étourdissements, enflure du visage, fièvre, maux de tête, difficulté à dormir, nausées, douleur, irritation nasale, infection virale, urticaire, éruption cutanée, eczéma, rougeur cutanée, toux et vomissements.

Si vous utilisez APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC après une opération de cataracte, il se peut que vous sentiez une augmentation de pression dans l'œil (pression intraoculaire).

Si vous utilisez APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC après une opération réfractive, il se peut que vous remarquiez un larmoiement.

Si vous utilisez des corticostéroïdes ou souffrez d'une infection ou de polyarthrite rhumatoïde, des ulcères cornéens peuvent se développer ou il peut se produire un amincissement ou une

inflammation de la cornée, qui peuvent causer une perte de vision.

Signalez toute réaction à votre professionnel de la santé. C'est très important, car cela l'aidera à déceler et à prévenir rapidement des problèmes potentiels.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>RARE</b>			
Ulcère (plaie sur la cornée, soit le devant de l'œil)		✓	
Enflure (kératite) ou autres problèmes touchant la cornée : difficulté à ouvrir l'œil en raison d'une douleur, d'une irritation ou d'une sensibilité à la lumière; impression d'avoir quelque chose dans l'œil; vision trouble ou baisse de la vue		✓	
Essoufflement			✓
Intensification des signes et symptômes d'asthme		✓	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
<b>INCONNU</b>			
Minuscules déchirures dans la cornée (perforations)		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné 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 les 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
- En téléphonant sans frais au 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 les bouteilles à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Protégez le produit de la lumière. Jeter 28 jours après ouverture.

Fermez le flacon hermétiquement après l'utilisation. Rangez ce médicament, ainsi que tous les autres médicaments, dans un endroit protégé.

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

### Pour en savoir plus sur APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC :

- 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 le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce feuillet a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 18 septembre 2023