

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**VOLTAREN EMULGEL Extra fort**

**VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort**

Gel de diclofénac diéthylamine à 23,2 mg/g (2,32 % p/p), norme du fabricant

Code ATC : M02A A15 Anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique

**VOLTAREN EMULGEL**, **VOLTAREN EMULGEL** Douleur dorsale et musculaire et **VOLTAREN EMULGEL** Douleur articulaire Teneur courante (Gel de diclofénac diéthylamine 11,6 mg/g (1,16 % p/p), norme du fabricant) ont chacun leur monographie de produit

GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs SRI  
55 Standish Court, bureau 450  
Mississauga, Ontario  
Canada  
L5R 4B2

Date d'approbation initiale :  
21 août 2014

Date de révision :  
7 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280155

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions	04/2024
---------------------------------	---------

### TABLE 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>TABLE 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>
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques — enfants	14

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	14
8.3.1	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants	14
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	14
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	14
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament .....	16
9.5	Interactions médicament-aliment .....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	17
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>17</b>
10.1	Mode d'action.....	17
10.2	Pharmacodynamie .....	18
10.3	Pharmacocinétique .....	20
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>23</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>23</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>24</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>24</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	25
14.2	Résultats des études .....	26
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	27
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>30</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>30</b>
16.1.2	Toxicologie comparative.....	34
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>36</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>37</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>44</b>

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

### **1 INDICATIONS**

#### **Adultes de 18 à 65 ans :**

L'utilisation de VOLTAREN EMULGEL Extra fort et de VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32% p/p) est indiquée pour :

- Soulager la douleur associée aux blessures (aiguës) articulaires et musculaires localisées et récentes, comme les entorses, les élongations ou les blessures sportives (*p. ex.*, foulure de la cheville, élongation de l'épaule ou douleurs musculaires dans le dos). Ce traitement est typiquement complémentaire à d'autres mesures telles que le repos, pour soulager la sensation pénible associée à ces blessures.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada n'a aucune donnée à ce sujet; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Santé Canada n'a aucune donnée à ce sujet; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population gériatrique.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris l'un des ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».
- L'hypersensibilité au diclofénac, à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Les patients souffrant d'asthme chronique ou non, chez qui les crises d'asthme, l'œdème de Quincke, l'urticaire ou la rhinite aiguë sont aggravés par l'acide acétylsalicylique ou d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- L'utilisation concomitante d'autres produits contenant du diclofénac.
- L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) oraux.
- Durant le dernier trimestre de la grossesse.
- Après un pontage aortocoronarien.

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- Voir 4.2 « Dose recommandée et modification posologique »

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### Adultes de 18 à 65 ans :

- VOLTAREN EMULGEL Extra fort [ou VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort] doit être appliqué sur la zone à traiter deux fois par jour, 2 g le matin et 2 g le soir. La dose totale ne doit pas dépasser 4 g par jour sur toutes les zones à traiter. L'application d'une plus grande quantité de gel n'entraînera pas un meilleur soulagement de la douleur.

La durée du traitement dépendra de l'évolution naturelle de la guérison, du repos et de la réaction clinique. Ne pas utiliser le gel pendant plus de 7 jours pour les blessures aux muscles et aux articulations, sauf avis contraire d'un médecin. Les patients doivent consulter leur médecin si leur état ne s'améliore pas dans les 7 jours ou s'il s'aggrave pour exclure une autre cause sous-jacente de la douleur.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

## 4.4 Administration

Pour usage topique seulement.

Déterminer la quantité de VOLTAREN EMULGEL Extra fort [ou de VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort] à appliquer (2 g par application) à l'aide de la carte posologique fournie dans l'emballage du produit. Pour chacune des applications, poussez le gel hors du tube, directement sur la carte posologique, jusqu'à la ligne indiquant 2 g. Nettoyer et sécher la carte posologique après chaque utilisation.

Après l'application, il faut s'essuyer les mains avec un mouchoir, puis les laver. Jeter le mouchoir à la poubelle après l'utilisation. Les patients doivent attendre que le gel sèche avant de prendre une douche ou un bain.

## 4.5 Dose oubliée

Si le consommateur oublie de prendre une dose de VOLTAREN EMULGEL Extra fort ou VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort, il peut l'appliquer au moment où il y pense, puis encore à l'heure prévue. Ne pas appliquer une double dose.

## 5 SURDOSAGE

Étant donné la faible absorption systémique du diclofénac topique, le surdosage est très improbable. Cependant, on peut s'attendre à des effets indésirables, semblables à ceux observés après une surdose de comprimés VOLTAREN, si VOLTAREN EMULGEL Extra fort [ou VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort] est avalé par inadvertance (1 tube de 50 g contient l'équivalent de 1 g de diclofénac sodique).

En cas d'ingestion accidentelle entraînant des effets secondaires systémiques importants, il convient d'employer les mesures thérapeutiques générales normalement adoptées pour traiter les intoxications aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. La prise en charge subséquente doit reposer sur les indications cliniques ou suivre les recommandations du centre antipoison régional.

La prise en charge du surdosage aux AINS consiste essentiellement en des mesures de soutien et de prise en charge des symptômes. Un traitement de soutien et des symptômes doit être administré contre les complications comme l'hypotension, l'insuffisance rénale, les convulsions, l'irritation gastro-intestinale et la dépression respiratoire; des traitements spécifiques comme la diurèse forcée, la dialyse ou l'hémoperfusion sont probablement sans effet pour éliminer les AINS, car ceux-ci ont un métabolisme étendu et ont fortement tendance à se lier aux protéines.

La base de données d'innocuité de la compagnie comporte 173 cas de surdosage au gel de diclofénac diéthylamine à l'échelle mondiale. Cinquante cas concernaient des patients de 18 ans ou moins, 78 concernaient les populations adultes et gériatriques et 45 concernaient des patients dont l'âge n'est pas précisé.

Dans la population pédiatrique, 39 cas sur 50 n'ont entraîné aucun effet indésirable. Des 11 cas comportant un effet indésirable (dont les patients avaient entre 5 mois et 11 ans), 5 d'entre eux ont signalé une réaction cutanée après l'application topique (p. ex. éruption, urticaire, érythème). Voici d'autres effets indésirables qui ont été signalés : sensation de brûlure, affection cutanée, alopecie, brûlure thermique, perte d'appétit, trouble de la thyroïde, céphalées, diarrhée, nausée, réaction cutanée, érythème (dans ce cas attesté par un médecin, la relation causale avec le gel de diclofénac diéthylamine a été jugée improbable), vomissement, céphalées et étourdissements, inflammation, enflure oculaire, inflammation nasale et oculaire chez deux enfants qui ont accidentellement reçu une petite quantité de gel près des yeux, nausée et sensation anormale.

Aucun cas d'ingestion accidentelle n'a été signalé. Un enfant de 19 mois a accidentellement passé le tube ouvert sur ses lèvres, mais aucun effet indésirable n'a été signalé.

Le gel de diclofénac diéthylamine à 1,16 % p/p ne devrait pas être utilisé par les jeunes de moins de 16 ans.

Chez les adultes, sur 78 cas, 24 effets indésirables survenus après l'application topique ont été signalés, entre autres : réactions cutanées (éruption, sensation de brûlure, exfoliation de la peau, eczéma, érythème, dermatite), symptômes d'hypersensibilité (langue enflée, dyspnée, etc.), enflure périphérique, sensation de chaleur, réactions gastro-intestinales (p. ex. malaise épigastrique dans un cas où le célécoxib était également soupçonné; douleur dans le haut de l'abdomen, vomissement), hypotension (cas faussé par la médication concomitante), effets liés au trouble sous-jacent (p. ex. douleur, arthralgie, chondropathie). Un patient de 79 ans sous

polymédication ayant des antécédents médicaux d'hypertension, de diabète sucré de type 2 et de maladie respiratoire a développé une insuffisance rénale aiguë après avoir utilisé deux tubes complets de 120 grammes sur une période de 10 jours. Une angine de poitrine est apparue chez un patient de 46 ans sous polymédication (sans précision supplémentaire) traité par acide libre de diclofénac pendant près de 20 ans à une dose de 2 comprimés 3 fois par jour (surdosage) en plus d'un traitement par diclofénac diéthylamine débuté récemment. Un patient de 78 ans traité par fluindione a développé un hématome après une application de quantités excessives (un tube de 100 ml en 4 jours) de gel de diclofénac diéthylamine.

Dans la population dont l'âge n'a pas été précisé, sur 45 cas, seulement 16 ont signalé des effets indésirables cliniques après une application topique, p. ex. des réactions cutanées (prurit au point d'application, irritation cutanée, éruption cutanée, etc.), une perte sensorielle, une sensation de brûlure, un œdème périphérique, une gastrite chez un patient ayant des antécédents de gastrite provoquée par le stress, un empoisonnement (sans précision supplémentaire). Dans un cas, une patiente s'est plainte de problèmes de système circulatoire non précisés, d'étourdissements et de nausée après avoir appliqué une trop grande quantité de produit, décrit comme un mauvais usage de 2 x 150 g par semaine. Le résultat final était le rétablissement complet. Une consommatrice a voulu se suicider avec du gel de diclofénac diéthylamine (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 %); on n'a signalé aucun autre effet indésirable que cette tentative de suicide. Dans un autre cas, un patient ayant un trouble rénal non précisé a développé un état comateux, voire une insuffisance rénale après avoir utilisé le produit de façon régulière et continue pendant plus d'une année sur une grande surface de peau comprenant le dos, l'épaule et les jambes. Le patient a utilisé environ 2 tubes toutes les trois semaines. Dans un autre cas, une patiente ayant une dépendance à l'alcool et aux narcotiques a utilisé le produit pour s'intoxiquer. Le gel de diclofénac diéthylamine a été réchauffé, et les vapeurs ont été aspirées avec une seringue particulière. Le contenu a été injecté dans la bouche ou l'oreille pour atteindre une intoxication avec l'alcool extrait durant le processus. On n'a signalé aucun effet indésirable autre que l'intoxication alcoolique et l'abus de drogues.

Il y a eu un cas d'ingestion : Une patiente âgée a accidentellement avalé du gel de diclofénac diéthylamine 25 g, mais la majeure partie n'a pas été absorbée, car la patiente a vomi spontanément une grande partie du médicament. Aucun autre effet indésirable ne s'est produit.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	---	----------------------------

Topique	Gel de diclofénac diéthylamine à 23,2 mg/g (2,32 % p/p)	alcool isopropylique, alcool oléylique, caprylocaprate de cocoyle, butylhydroxytoluène, carbomère, diéthylamine, eau purifiée, éther cétostéarylique de macrogol, huile de paraffine, parfum, propylène glycol.
---------	---	---

Ce produit contient de la paraffine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le gel de VOLTAREN EMULGEL Extra fort et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort est blanc ou pratiquement blanc, onctueux, homogène et crémeux et son emballage est :

- un tube d'aluminium laminé muni d'un épaulement de polyéthylène haute densité et fermé par un sceau moulé. Le tube comporte un bouchon à visser en polypropylène, muni d'une partie moulée que l'on insère et que l'on tourne pour enlever l'opercule avant la première utilisation.
- un tube d'aluminium laminé muni d'un épaulement de polyéthylène haute densité. Le tube comporte un capuchon-pression en polypropylène et élastomère thermoplastique. Des bandes d'inviolabilité sont situées de chaque côté du capuchon.

Formats :

VOLTAREN EMULGEL Extra fort

Tubes de 30, 60 et 100 g dans une boîte contenant une fiche posologique.

VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort

Tubes de 100 g dans une boîte contenant une fiche posologique.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Le gel de diclofénac diéthylamine à 2,32 % p/p est pour usage topique seulement et ne doit être appliqué que sur la peau intacte et saine, mais pas aux blessures cutanées ni aux lésions à découvert. Ne pas l'utiliser avec une occlusion. Il ne doit pas entrer en contact avec les yeux ni les muqueuses et ne doit jamais être pris par voie orale.

VOLTAREN EMULGEL Extra fort et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort contiennent du propylène glycol, qui peut causer une légère irritation cutanée localisée chez certaines personnes. Ils contiennent aussi du butylhydroxytoluène, qui peut provoquer une irritation cutanée localisée (p. ex., dermatite de contact) ou une irritation des yeux ou des muqueuses. Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».

Cesser d'utiliser ce médicament si une éruption cutanée survient après son application.

On peut utiliser VOLTAREN EMULGEL Extra fort ou VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort sous un pansement non occlusif, mais non sous un pansement occlusif étanche.

Il faut signaler aux patients de faire attention en fumant ou à proximité des flammes nues, étant donné le risque de brûlure grave. VOLTAREN EMULGEL Extra fort et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort contiennent de la paraffine, qui risque de devenir inflammable en cas d'accumulation sur les tissus (vêtements, literie, pansements, etc.). Le lavage des vêtements et de la literie peut réduire l'accumulation de produit sans l'éliminer totalement.

La disponibilité systémique du diclofénac diéthylamine par absorption percutanée est faible comparativement aux taux plasmatiques obtenus après l'utilisation de formes orales du diclofénac. Néanmoins, la possibilité d'effets secondaires systémiques ne peut être totalement exclue. Ce risque peut augmenter si le gel de diclofénac diéthylamine à 2,32 % p/p est appliqué sur une zone relativement étendue de la peau et/ou en traitement de longue durée (notamment si le traitement dépasse la durée maximale recommandée).

### **Gastro-intestinal**

La possibilité d'hémorragies gastro-intestinales chez des patients présentant des antécédents significatifs d'ulcère gastroduodénal a été signalée dans des cas isolés chez les utilisateurs du gel de diclofénac diéthylamine. Le gel de diclofénac diéthylamine à 2,32 % p/p doit donc être utilisé avec prudence chez les patients qui suivent un traitement contre des ulcères peptiques actifs de l'estomac ou du duodénum (*p. ex.*, inhibiteurs de la pompe à protons ou antagonistes des récepteurs de l'histamine H<sub>2</sub>). Conseiller au patient de consulter son médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Surveillance et tests de laboratoires**

Aucun paramètre de surveillance ou test de laboratoire n'est requis pour surveiller la réaction au traitement ou les réactions indésirables éventuelles.

### **Respiratoire**

À l'instar des autres médicaments qui inhibent l'activité de la synthèse des prostaglandines, le diclofénac et les autres AINS peuvent précipiter un bronchospasme s'ils sont administrés à des patients asthmatiques ou présentant des antécédents d'asthme bronchique.

L'asthme a rarement été signalé chez les patients utilisant des AINS topiques.

### **Peau**

Localement, une irritation, un érythème, un prurit ou une dermatite peuvent parfois se produire avec le diclofénac diéthylamine topique. Photosensibilité de la peau, desquamation,

décoloration, éruption bulleuse ou vésiculaire signalées dans des cas isolés. Les patients doivent être mis en garde contre une exposition excessive au soleil, afin de réduire l'incidence de la photosensibilité.

**Les effets secondaires suivants ont été observés avec les formes orales de diclofénac sodique.**

Troubles cardiaques et vasculaires

Peu courant : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, angine, arythmie, douleur thoracique.

Très rare : hypertension, vascularite.

Troubles de l'oreille et des labyrinthes

Courant : vertige.

Très rare : trouble auditif, acouphène.

Troubles visuels

Très rare : déficience visuelle (vision trouble, diplopie).

Troubles gastro-intestinaux

Très courant : nausée, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale, flatulence, perte d'appétit.

Peu courant : gastrite, hémorragie gastro-intestinale, diarrhée hémorragique, méléna, hématomérose, ulcères gastriques et intestinaux (avec ou sans saignement ou perforation).

Très rare : troubles du tractus intestinal inférieur (notamment colite hémorragique et exacerbations de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn), hernie diaphragmatique, hyperacidité, stomatite, glossite, langue pâteuse, lésions œsophagiennes, constipation, pancréatite.

Hématologique

Très rare : thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, anémie aplasique, anémie secondaire due à une hémorragie gastro-intestinale.

Hépatique

Courant : élévations ( $\geq 3$  fois la limite normale supérieure) d'enzymes aminotransférases du sérum (SGPT ou ALT, SGOT ou AST).

Peu courant : troubles de la fonction hépatique, notamment hépatite, nécrose hépatique, insuffisance hépatique, jaunisse.

Très rare : hépatite fulminante.

Troubles du système immunitaire

Peu courant : réactions systémiques anaphylactiques ou anaphylactoïdes d'hypersensibilité (notamment hypotension et choc).

Très rare : œdème de Quincke (notamment œdème du visage).

#### Troubles du système nerveux

Courant : étourdissements, céphalées.

Peu courant : somnolence, malaise, trouble de la concentration, fatigue.

Très rare : troubles sensoriels, notamment paresthésie, perte de mémoire, convulsions, anxiété, tremblements, méningite aseptique, accident vasculaire cérébral (y compris ischémie cérébrale transitoire, hémorragie cérébrale), dysgueusie.

#### Troubles psychiatriques

Très rare : désorientation, dépression, insomnie, cauchemars, irritabilité, trouble psychotique.

#### Troubles rénaux et urinaires

Peu courant : œdème (visage, général, périphérique).

Très rare : insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique, troubles urinaires (*p. ex.*, hématurie, protéinurie), néphrite tubulo-interstitielle, nécrose papillaire rénale.

#### Troubles respiratoires

Peu courant : asthme (y compris dyspnée).

Très rare : pneumonie.

#### Troubles cutanés et sous-cutanés

Courant : éruption, prurit.

Peu courant : urticaire.

Très rare : dermatite bulleuse, érythème, eczéma, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (épidermolyse toxique aiguë), érythrodermie (dermatite exfoliative), alopecie, réactions de photosensibilité, purpura, purpura d'Henoch-Schönlein.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

Comme aucune expérience n'a été acquise avec le gel de diclofénac diéthylamine durant la grossesse, il n'est pas recommandé de l'administrer aux femmes enceintes.

Il est contre-indiqué durant le dernier trimestre de la grossesse, car il pourrait entraîner une inertie utérine, une détérioration de la fonction rénale chez le fœtus suivie d'un oligoamnios et/ou d'une fermeture prématurée du canal artériel.

Les données sur les animaux montrent que l'administration prolongée du médicament durant la gestation entraîne une fréquence accrue de dystonie et de parturition retardée.

Si une femme prend du diclofénac alors qu'elle essaie de concevoir, ou qu'elle est enceinte (premier ou deuxième trimestre), il faut maintenir la dose aussi faible que possible et la durée de traitement aussi brève que possible, et consulter un médecin.

### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si le diclofénac topique est excrété dans le lait maternel. Cependant, les études sur des animaux ont détecté du diclofénac dans le lait après une administration orale. Il faut faire preuve de prudence, car de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain.

Le diclofénac ne doit être utilisé durant l'allaitement que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le nouveau-né. Si des raisons impérieuses justifient son utilisation, il ne faut pas l'appliquer sur la poitrine ni l'utiliser à une dose supérieure ou pendant une durée supérieure à celle recommandée. Les femmes qui allaitent doivent consulter leur médecin avant d'utiliser le produit.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada n'a aucune donnée à ce sujet; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Santé Canada n'a aucune donnée à ce sujet; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population gériatrique.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Lors des études cliniques, la fréquence des effets indésirables était très faible. Le profil d'innocuité favorable documenté dans les études cliniques est confirmé par les données de post-commercialisation chez des millions de patients à travers le monde. Les effets indésirables observés lors des études cliniques étaient généralement modérés ou légers. Les effets indésirables graves observés au cours de chacune des études, menées au cours de plus de dix ans, étaient très peu nombreux et tous sans lien de causalité avec le traitement à l'étude.

Lors de la surveillance post-commercialisation, environ 90 % des cas signalés étaient sans gravité. Les effets indésirables cutanés, principalement au point d'application, constituent les symptômes les plus fréquemment signalés. Les effets indésirables graves associés aux formes orales de diclofénac, dont les hémorragies gastro-intestinales, ont été signalés à l'occasion. Aucun lien de causalité n'a été établi entre le gel de diclofénac diéthylamine et ces effets indésirables systémiques.

## 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.

Les principales études venant appuyer le profil d'innocuité de VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) comprennent deux essais avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo. Cet ensemble de données provient de 513 patients qui présentaient une entorse aiguë latérale de la cheville dont 173 recevaient un placebo tandis que 91, 169 et 80 recevaient VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) 1 fois par jour (i.d.), 2 fois par jour (b.i.d.) et 3 fois par jour (t.i.d.) respectivement.

Dans le cadre des deux études à double insu contrôlées par placebo, l'exposition topique à VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) était de sept jours ou moins. Le tableau 1 présente les effets indésirables cutanés et au point d'application.

**Tableau 1 – Effets indésirables cutanés et au point d'application signalés lors des études à double insu et contrôlées par placebo**

Nombre (%) de patients	VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p)			
	Placebo N = 173	i.d. N = 91	b.i.d. N = 169	t.i.d. N = 80
Troubles généraux et réactions au point d'administration	2 (1,2)	0	0	1 (1,3)
Douleur au point d'application	1 (0,6)	0	0	0
Prurit au point d'application	0	0	0	1 (1,3)
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	4 (2,3)	1 (1,1)	1 (0,6)	0
Dermatite	1 (0,6)	0	0	0
Érythème	2 (1,2)	1 (1,1)	1 (0,6)	0
Prurit	1 (0,6)	0	0	0
Exfoliation de la peau	1 (0,6)	0	0	0

La plus grande incidence d'effets indésirables au point d'application a été observée chez les patients du groupe recevant le gel placebo. Chez les patients des groupes traités par VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p), seuls deux effets étaient soupçonnés être liés au médicament : un érythème grave observé avec une application deux fois par jour et un prurit léger au point d'application observé avec l'application t.i.d. En revanche, chez les sujets du groupe ayant reçu le placebo, quatre effets indésirables dans la classe de systèmes-organes « troubles des tissus cutanés et sous-cutanés » (un cas d'exfoliation de la peau, deux d'érythème et un de prurit, tous d'intensité légère) et un effet indésirable dans la classe de systèmes-organes « troubles généraux et réactions au point d'administration » (douleur d'intensité modérée au point d'application) étaient soupçonnés être liés au traitement.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques — enfants**

Aucune étude portant sur l'innocuité et l'efficacité de VOLTAREN EMULGEL Extra fort (diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) en contexte pédiatrique n'a été menée.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Infections et infestations : éruption pustuleuse (très rare, < 1/10 000).

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité (y compris l'urticaire), œdème de Quincke (très rare, < 1/10 000).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme (très rare, < 1/10 000).

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : dermatite bulleuse (rare, de  $\geq 1/10\ 000$  à < 1/1 000), réaction de photosensibilité (très rare, < 1/10 000).

### **8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants**

Aucune étude portant sur l'innocuité et l'efficacité de VOLTAREN EMULGEL Extra fort (diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) en contexte pédiatrique n'a été menée.

### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

Les études entreprises pour l'indication de blessures des tissus mous des articulations et des muscles n'ont pas fait l'objet d'évaluations de laboratoire clinique systématiques. Les traitements ont été administrés pour de courtes périodes uniquement.

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

#### **Liste des effets indésirables**

La liste comprend les effets indésirables provenant des essais cliniques ainsi que des données de post-commercialisation, là où un lien de causalité a été établi.

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous, classifiés par système et organe et selon la fréquence. Les fréquences se définissent comme suit : *très courantes* ( $\geq 1/10$ ); *courantes* ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); *peu courantes* ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); *rare* ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); *très rare* ( $< 1/10\ 000$ ). Les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité pour chacune des catégories.

### **Infections et infestations**

Très rare : Éruption pustuleuse.

### **Troubles du système immunitaire**

Très rare : Hypersensibilité (y compris urticaire), œdème de Quincke.

### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Très rare : Asthme.

### **Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés**

Courant : Dermate (y compris la dermate de contact), éruption cutanée, érythème, eczéma, prurit.

Rare : Dermate bulleuse.

Très rare : Réaction de photosensibilité.

### **Déclaration des effets secondaires**

Après l'autorisation d'un produit médicamenteux, la déclaration d'effets indésirables soupçonnés est importante. Elle permet de continuer de surveiller le profil risques-avantages du produit médicamenteux. On demande aux professionnels de la santé de déclarer les effets indésirables soupçonnés par l'entremise du programme Canada Vigilance.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune étude sur les interactions avec les médicaments et les substances n'a été effectuée lors du développement clinique de VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 23,2 mg/g / 2,32 % p/p).

Du point de vue de la pharmacocinétique, le diclofénac est fortement lié aux protéines ( $> 99,7\%$ ), principalement à l'albumine (99,4 %). La liaison à l'albumine sérique est caractérisée par deux classes de sites de liaison : les sites à haute affinité ont tendance à être en commun avec les benzodiazépines et les sites à faible affinité avec la warfarine. Le diclofénac ne modifie pas les autres médicaments fortement liés aux protéines, mais il peut, *in vitro*, être déplacé par l'acide salicylique.

Il existe de nombreuses publications sur les interactions des AINS oraux et du diclofénac en particulier, avec d'autres produits médicinaux. Compte tenu des taux plasmatiques très faibles observés après l'application topique de VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p), il ne devrait pas y avoir d'interactions avec d'autres médicaments.

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction médicamenteuse n'a été notée lors des études cliniques présentées. Des cas isolés d'interaction ont été signalés sur le marché pour le gel topique de diclofénac diéthylamine.

Depuis le lancement sur le marché, 86 cas d'interactions médicamenteuses possibles avec le gel de diclofénac diéthylamine ont été signalés dans la base de données d'innocuité mondiale de la compagnie sur 4 milliards de patients exposés :

Pour 64 cas, on a signalé une interaction possible entre le gel de diclofénac diéthylamine et seulement un autre médicament :

- Vingt cas avec d'autres médicaments anti-inflammatoires (diclofénac, ibuprofène, acide acétylsalicylique, naproxène, piroxicam, célécoxib, et un médicament anti-inflammatoire inconnu); les effets indésirables cliniques signalés étaient, par exemple, de la douleur, l'arthralgie, la somnolence, une hémorragie gastro-intestinale, un ulcère gastrique, des hémorroïdes, la diarrhée, l'insuffisance rénale, l'hypertension, la tachycardie, des éruptions cutanées.
- Vingt-quatre cas avec un traitement anticoagulant oral (acénocoumarol, warfarine, phenprocoumone, fluindione, clopidogrel, et un anticoagulant inconnu); seuls 2 cas n'ont rapporté aucun effet indésirable clinique. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient des hémorragies (dans 5 cas, p. ex., hémorragie gastro-intestinale, épistaxie, saignements de gencives) et une augmentation du rapport international normalisé (6 cas). Parmi d'autres effets indésirables, on a souligné l'insuffisance rénale et une diminution du taux de prothrombine.
- Six cas avec des antihypertenseurs (avec un antihypertenseur inconnu, le candesartan, le losartan, le lisinopril, le captopril, le valsartan; les effets indésirables cliniques signalés étaient une élévation de la tension artérielle et une insuffisance rénale aiguë).
- Trois cas de troubles psychiatriques (3 cas d'état de confusion avec la rivastigmine).
- Cinq cas avec des médicaments non précisés (avec des effets indésirables cliniques tels qu'une dermatite allergique, une irritation cutanée et un trouble rénal).
- Deux cas d'hémorragie gastro-intestinale associés à la fluoxétine.
- Un cas de maux de tête associés au pantoprazole.
- Un cas de toxicité associée au lithium.

- Un cas d'érythème et d'urticaire associé à la thermothérapie.
- Un cas de trouble rénal associé au torasémide.

Dans les 22 cas restants, il y avait plus d'un médicament d'interaction possible, sans tendance claire de médicaments ni d'effets indésirables particuliers.

Les interactions médicament-médicament habituelles entre les AINS oraux et les anticoagulants, les médicaments antidiabétiques oraux et certaines autres classes sont liées en général à la forte affinité des AINS pour les protéines. La quantité de substance active présente dans la circulation étant nettement plus faible après l'application topique qu'après l'administration orale, on peut s'attendre à ce que ces interactions soient très peu probables avec VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p).

### **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 est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) puissant et bien caractérisé dont les propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques ont été démontrées en clinique. Les AINS, notamment le diclofénac, atténuent la douleur principalement en inhibant la formation des prostaglandines, des leucotriènes et des radicaux oxygénés libres.

Tous les AINS sans salicylate bloquent de façon réversible l'activité de la cyclo-oxygénase, qui est responsable de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines. Le diclofénac est un puissant inhibiteur non sélectif de la COX-1 et de la COX-2 (surtout de la COX-2), ce qui peut expliquer à la fois son efficacité thérapeutique et ses effets secondaires potentiels. De plus, le diclofénac, comparativement aux AINS comme l'ibuprofène, bloque également la voie de la lipoxigénase dans la cascade de l'acide arachidonique, inhibant ainsi la formation de leucotriène B4 (LTB4), qui est un médiateur connu de la douleur stimulant les récepteurs de la douleur dans les nerfs périphériques. L'inhibition de la lipoxigénase prévient également les effets pro-inflammatoires et gastro-intestinaux des leucotriènes. Les prostaglandines, avec les thromboxanes et le LTB4, sont responsables de plusieurs effets inflammatoires. L'inhibition de la lipoxigénase produite par le diclofénac peut donc jouer un rôle significatif dans son efficacité en tant qu'analgésique et anti-inflammatoire.

L'absorption systémique du diclofénac après l'application topique de gel de diclofénac diéthylamine est d'environ 6 % de la dose administrée et les taux plasmatiques maximaux atteints sont 50 fois (doses répétées) à 100 fois (dose unique) plus faibles que ceux observés après une dose orale. L'efficacité du produit est confirmée par le fait que les concentrations de diclofénac soient suffisantes dans les tissus de la zone visée après une application topique. Dans l'ensemble, le gel de diclofénac diéthylamine est censé produire un effet anti-inflammatoire et analgésique direct avec nettement moins d'effets indésirables qu'avec l'administration de diclofénac par voie orale.

## 10.2 Pharmacodynamie

**Groupe pharmacothérapeutique** : Les produits topiques contre la douleur articulaire et musculaire. Les préparations anti-inflammatoires non stéroïdiennes pour usage topique, code ATC : M02A A15.

Les propriétés pharmacodynamiques du diclofénac ont été démontrées pour chacun des sels de sodium, de potassium et de diéthylamine administrés par voie orale ou topique chez des modèles animaux standard d'inflammations aiguë et chronique.

Comme pour les autres AINS, la capacité du diclofénac d'inhiber la synthèse des prostaglandines est déterminante dans la réponse anti-inflammatoire. Les données des études *in vitro* montrent que la plupart des AINS topiques sont capables d'inhiber considérablement la synthèse des prostaglandines. À cet égard, le diclofénac possède une forte activité intrinsèque, démontrée *in vitro* dans les microsomes synoviaux rhumatoïdes humains.

Les prostaglandines, avec les thromboxanes et le leucotriène B4 (LTB4), sont responsables de plusieurs effets inflammatoires comme la vasodilatation, l'augmentation de perméabilité vasculaire, l'hyperalgésie et l'agrégation plaquettaire accrue. Les radicaux oxygénés libres, aussi médiateurs de l'inflammation, sont des sous-produits de la synthèse des prostaglandines. Le diclofénac inhibe de manière non spécifique la voie de la cyclo-oxygénase avec réduction subséquente de la production de prostaglandines, de prostacycline et de thromboxanes. Bien que non spécifique, le diclofénac inhibe de préférence la voie de la COX-2. La production de leucotriènes diminue également après l'administration de diclofénac, ce qui laisse à penser un effet inhibitoire sur la voie de la lipoxigénase avec une répercussion directe sur le LTB4 et l'inhibition de la douleur.

Il a également été signalé que le diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p en application topique inhibe activement l'inflammation cutanée induite par le nicotinate de méthyle, qui fait intervenir les prostaglandines et l'acide arachidonique. Il a été montré que le diclofénac topique exerce un effet anti-inflammatoire puissant et prolongé, même 48 heures après l'application.

Les propriétés anti-inflammatoires de VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p) ont été démontrées lors de deux essais contrôlés par placebo avec répartition aléatoire et à double insu (voir le tableau 2), l'un auprès de volontaires sains à l'aide du modèle d'inflammation aux cristaux (étude NGB5) et l'autre auprès de patients présentant une synovite chronique du genou (étude NGB 8855). VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p) s'est avéré supérieur au placebo pour réduire de façon significative le diamètre de l'érythème en 24 heures dans l'étude NGB 5 ( $p < 0,05$ ) et pour réduire de façon significative l'indice thermique dans l'étude NGB 8855 ( $p < 0,04$ ). Étant donné la petite taille des études, seuls les paramètres objectifs de l'érythème et de l'indice thermique ont pu être prouvés.

<b>Tableau 2 – Résumé des études NGB 5 et NGB 8855</b>					
<b>Étude Investigateur Pays</b>	<b>Posologie Méthodologie Comparateur</b>	<b>Pathologie</b>	<b>Population</b>	<b>Critères</b>	<b>Efficacité</b>
NGB 5 P.A. Dieppe R.-U.	5 applications en 48 heures (toutes les 12 h) Double insu, étude croisée Placebo	Modèle d'inflammation provoquée par les cristaux d'urate	Total : 19 (volontaires sains) Groupe d'âge : 18 à 50 ans	Diamètre de la lésion, sensibilité, intensité de l'érythème, préférence du sujet et de l'investigateur.	<b>VE vs placebo</b> : réduction significative du diamètre de l'érythème au bout de 24 heures. Préférence de l'investigateur et du volontaire après 48 heures ( $p < 0,05$ ).
NGB 8855 B. Hazelman R.-U.	3/j pendant 7 jours ou moins Double insu, étude croisée Placebo	Synovite chronique du genou légère à modérée	Total : 13 Hommes : 38 % Âge moyen : 55 ans Groupe d'âge : 13 à 82 ans	Indice thermique, sensibilité, douleur lors d'un mouvement passif, œdème, traitement de secours.	<b>VE vs placebo</b> : réduction de l'indice thermique ( $p < 0,04$ ).

La puissance de VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p) a été comparée à celle de cinq autres AINS topiques (indométhacine, ibuprofène, phénylbutazone, buféxamac et acide niflumique) et trois corticostéroïdes topiques (clobétasol, hydrocortisone et butyrate d'hydrocortisone) chez des volontaires sains. Quatre heures après une seule

application de chaque médicament sur l'avant-bras, l'inhibition de l'inflammation induite par le nicotinate de méthyle était plus marquée avec VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p) et l'indométhacine en crème (respectivement 84 % et 85 % par rapport à l'excipient témoin). VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p) produit l'effet anti-inflammatoire le plus soutenu, l'inhibition étant de 75 % lors d'un nouveau test 48 heures après l'application.

### 10.3 Pharmacocinétique

Les résultats cliniques observés chez les humains et les animaux avec les AINS topiques, notamment le diclofénac, montrent que les concentrations plasmatiques sont plus faibles qu'avec les AINS administrés par voie générale, alors que les concentrations de médicament dans les tissus mous près de la zone traitée restent à des niveaux jugés suffisants pour exercer une réponse anti-inflammatoire.

#### Absorption percutanée, distribution, métabolisme, excrétion

**Absorption :** L'absorption de divers AINS, notamment du diclofénac, a lieu à une profondeur d'au moins 3 ou 4 mm à travers le derme sous-jacent et les tissus sous-cutanés. À ce niveau, le médicament provenant de la microcirculation dermique est absorbé dans la circulation systémique, mais sa concentration dans ces couches est toujours plus élevée que la concentration plasmatique. Bien qu'une faible proportion seulement de la dose soit absorbée, la peau tient lieu de réservoir à partir duquel il y a libération prolongée du médicament dans les tissus sous-jacents.

La quantité de diclofénac absorbée par la peau est proportionnelle à la taille de la zone traitée et elle dépend à la fois de la dose totale appliquée et du degré d'hydratation de la peau. Après une application topique sur environ 400 cm<sup>2</sup> de peau, le niveau d'exposition systémique déterminé par la concentration plasmatique de VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) (2 applications par jour) était équivalent à celui de VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) (4 applications par jour). La biodisponibilité relative du diclofénac (rapport ASC) pour VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) par rapport au comprimé était de 4,5 % au jour 7 (pour des doses équivalentes de diclofénac sodique). L'utilisation d'un pansement perméable à la vapeur d'eau n'avait pas d'effet sur l'absorption.

**Distribution :** Les concentrations de diclofénac ont été mesurées dans le plasma, le tissu synovial et le liquide synovial après l'administration topique de gel de diclofénac diéthylamine sur les articulations de la main et du genou. Les concentrations plasmatiques maximales sont près de 100 fois plus basses qu'après l'administration par voie orale de la même quantité de diclofénac. Le diclofénac se lie à 99,7 % aux protéines sériques, surtout à l'albumine (99,4 %).

Le diclofénac s'accumule dans la peau qui agit comme un réservoir à partir duquel il se produit une libération prolongée du médicament dans les tissus sous-jacents. À partir des tissus

cutanés et sous-jacents, le diclofénac se répartit et persiste de préférence dans les tissus profonds enflammés (comme les articulations), plutôt que dans la circulation sanguine. Le diclofénac est présent dans les tissus à des concentrations jusqu'à 20 fois supérieures à celles dans le plasma.

**Troubles métaboliques :** La biotransformation du diclofénac fait intervenir une glucoronidation de la molécule intacte, et principalement des hydroxylations simples et multiples, dont la plupart sont converties en composés conjugués de glucuronides (gluconates hydroxylés). Le principal métabolite est le 4-hydroxy-diclofénac (30 à 40 %). Tous les métabolites sont biologiquement actifs, mais beaucoup moins que le diclofénac.

**Élimination :** La clairance systémique totale du diclofénac plasmatique est de  $263 \pm 56$  ml/min. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 à 2 heures. Quatre des métabolites, notamment les deux métabolites actifs, ont également une courte demi-vie plasmatique de 1 à 3 heures. Un métabolite, le 3'-hydroxy-4'-méthoxy du diclofénac, a une demi-vie plus longue, mais il est pratiquement inactif. Le diclofénac et ses métabolites sont excrétés principalement dans l'urine.

Une étude pharmacocinétique récente, à doses multiples et réalisée sur sept jours (VOPO-PE-102) a été menée avec VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p) et VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p). Au jour 1, et ce, pour les deux traitements topiques, les concentrations plasmatiques moyennes de diclofénac n'ont pas dépassé la limite inférieure de quantification (0,5 ng/ml) avant qu'au moins 14 heures après la première dose ne se soient écoulées et ont ensuite augmenté de façon constante pour atteindre 2 à 3 ng/ml après 24 heures. La fonction réservoir est importante lors du premier jour après l'application, car c'est à ce moment que la concentration de diclofénac atteint son maximum dans la couche cornée.

Les valeurs minimales moyennes sont demeurées similaires du jour 5 au jour 7, ce qui indique que, dès le jour 5, l'état d'équilibre était atteint, avec des concentrations plasmatiques moyennes de diclofénac d'environ 3 ng/ml. Au jour 7, les concentrations plasmatiques moyennes étaient faibles et la fluctuation entre les pics et les creux était modeste. Toutefois, après l'administration d'une dose par voie orale, les concentrations plasmatiques moyennes au jour 7 ont augmenté abruptement, puis à l'intérieur de l'intervalle posologique de six heures, sont redescendues aux valeurs observées avant la prise de la dose.

Les données peuvent être décrites par un modèle linéaire à un compartiment où l'absorption représente le facteur limitant (c.-à-d. une cinétique dite « flip-flop » dans laquelle l'absorption est considérablement plus lente que l'élimination), ce qui est très courant pour les préparations topiques en raison de la persistance du composé dans le réservoir cutané.

La concentration de médicament est plus élevée dans le derme et les tissus sous-cutanés en dessous du point d'application que plus profondément où la concentration devient inférieure à

la concentration plasmatique correspondante. Par conséquent, les effets anti-inflammatoires dans les tissus plus profonds peuvent être influencés à la fois par les concentrations directe et systémique du médicament.

Lorsque le gel de diclofénac diéthylamine est appliqué de manière topique, la quantité de diclofénac absorbée dans la peau intacte est proportionnelle à la durée de contact et à la superficie de peau traitée et dépend de la dose topique totale et du degré d'hydratation de la peau.

L'absorption systémique représente environ 3 à 7 % de la dose de diclofénac après l'application topique de 2,5 g de VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p) par 500 cm<sup>2</sup> de peau, que l'on a laissé agir pendant 12 heures sur une peau non recouverte. Les concentrations plasmatiques de médicament sont bien inférieures à celles qui sont observées après l'administration d'une dose standard par voie orale ou intramusculaire, et inférieures aux valeurs auxquelles surviennent en général les effets indésirables. Les concentrations plasmatiques maximales de diclofénac après l'administration topique de VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p) sont 50 fois (dose répétée) à 100 fois (dose unique) plus faibles qu'après l'administration par voie orale de comprimés VOLTAREN. L'état d'équilibre est atteint après 2 jours d'administration 2 fois par jour et les faibles taux plasmatiques restent du même ordre tout au long de la journée, ce qui signifie qu'il y a absorption prolongée à partir du point d'application. L'absorption du diclofénac par la peau peut être 3 à 10 fois supérieure après l'application d'un pansement occlusif.

#### Le diclofénac dans les tissus ciblés

Après l'administration topique de gel de diclofénac diéthylamine aux articulations de la main et du genou, les concentrations de diclofénac mesurées dans le tissu synovial et le liquide synovial sont parfois 20 fois plus élevées que la concentration plasmatique. Dans l'étude C.R.B. R8/1986, les concentrations plasmatiques de diclofénac enregistrées le quatrième jour chez 7 patients étaient comprises entre 6 et 52 ng/ml, sans compter une valeur extrême de 698 ng/ml. Dans le liquide synovial, les concentrations de diclofénac étaient comprises entre 119 et plus de 3 320 ng/ml et dans le tissu synovial entre 131 et 1 740 ng/ml. Dans l'autre étude T13/1987, le diclofénac n'a pas pu être détecté dans les échantillons de plasma. Dans le liquide synovial de l'articulation du genou, les concentrations de diclofénac étaient comprises entre 6,5 et 22,1 ng/g (échantillon). Ces études confirment qu'en application topique, le diclofénac atteint les tissus cibles (tissus mous ou articulations) à des concentrations suffisantes pour exercer une réponse thérapeutique.

#### **Populations et états pathologiques particuliers**

Il n'y a pas de différence entre les sexes quant aux propriétés pharmacocinétiques du diclofénac. Aucun problème d'innocuité ou d'efficacité relatif à l'ethnicité n'a été identifié sur le marché. Des publications ont examiné l'influence de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques du diclofénac pour les sujets très jeunes et les personnes âgées. Chez les personnes âgées, les modifications cutanées peuvent agir sur l'absorption chez certains

patients. Toutefois, comme les taux plasmatiques sont très faibles après l'application topique, ces facteurs ne constituent pas un problème clinique. Pour des raisons similaires, il est peu probable que tout effet associé à une insuffisance rénale ou hépatique ait une influence d'importance clinique sur les propriétés pharmacocinétiques du diclofénac. Chez les patients atteints d'hépatite chronique ou de cirrhose compensée, la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont identiques à ceux des patients ne souffrant d'aucune maladie du foie.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

VOLTAREN EMULGEL Extra fort et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) doivent être conservés à une température comprise entre 15 et 30 °C.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a pas d'instructions particulières pour la manipulation de VOLTAREN EMULGEL Extra fort et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Extra fort.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

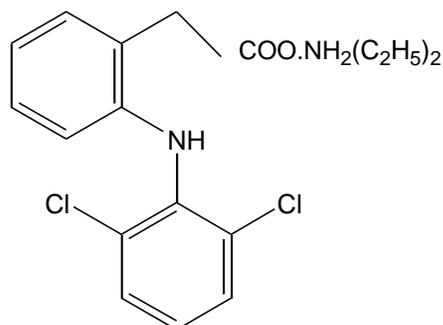
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Diclofénac diéthylamine

Nom chimique : {o-[(2,6-dichlorophényl)amino] phényl}} acétate de diéthylammonium

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2$ , 369,3

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : le diclofénac diéthylamine est une poudre cristalline de couleur blanche à beige clair. Aucune forme polymorphique du diclofénac diéthylamine n'a été observée. La solubilité du diclofénac diéthylamine dans l'eau est de 15,8 g/L (à un pH de 7,8 et à 18 °C), de 17,4 g/L (à un pH de 7,6 et à 25 °C), et de 22,8 g/L (à un pH de 7,6 et à 37 °C). Le diclofénac diéthylamine a une plage de pH de 6,5 à 8,3 en solution à 1 % dans l'éthanol à 10 %. Le diclofénac diéthylamine a une valeur  $pK_a$  de  $3,9 \pm 0,2$  dans l'eau à 25 °C.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

Pour l'indication « entorse de la cheville », l'étude VOPO-P-307, portant sur VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) est considérée comme une étude de base. Les données démographiques et la méthodologie pour ces études sont présentées au tableau 3.

REMARQUE : Voir la monographie de Voltaren Emulgel 1,16 % pour consulter les études de ce produit.

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

**Tableau 3 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
<b>VOLTAREN EMULGEL Extra fort</b> (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p).					
VOPO-P-307	Multicentrique, à groupes parallèles, avec trois groupes de traitement, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo Les sujets présentaient une entorse aiguë de la cheville	VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) a été appliqué 3 fois par jour (t.i.d.) ou 2 fois par jour (b.i.d.) pendant 7 jours	Sujets en ITT* n = 162  Gel EMULGEL 2,32 % p/p b.i.d. n = 80  Placebo n = 82  * tous les sujets ayant appliqué le gel au moins une fois  Sujets SP** n = 139  Gel EMULGEL 2,32 % p/p b.i.d. n = 71  Placebo n = 68  ** gel appliqué 2 fois par jour pendant 7 jours (comprend 6 sujets n'ayant pas appliqué la bonne quantité de gel)	VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p)  t.i.d.* : 32,2 (18 à 81)  b.i.d. : 30,9 (18 à 65)  Placebo : 34,0 (17 à 66)  * les sujets à t.i.d. ne font pas partie de l'analyse de l'efficacité	<u>Hommes</u> VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) t.i.d.* : 49 (61,3 %)  b.i.d. : 49 (61,3 %)  Placebo : 54 (65,9 %)  <u>Femmes</u> VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) t.i.d.* : 31 (38,8 %)  b.i.d. : 31 (38,8 %)  Placebo : 28 (34,1 %)  * les sujets à t.i.d. ne font pas partie de l'analyse de l'efficacité

## 14.2 Résultats des études

### Étude VOPO-P-307 (entorse de la cheville)

Dans le cadre de l'étude VOPO-P-307, 139 patients souffrant d'une entorse aiguë latérale de la cheville (d'intensité légère à modérée) ont été répartis de façon aléatoire : 71 ont reçu VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) b.i.d., et 68 ont reçu le placebo. La posologie consistait à appliquer 2 g de gel (actif ou placebo) 2 fois par jour pendant 7 jours. Six (6) sujets (2 sujets traités par VOLTAREN EMULGEL Extra fort [gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p] et 4 sujets sous placebo) n'ont pas appliqué la bonne quantité de gel, mais ont été inclus dans l'étude selon le protocole (SP). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la douleur associée au mouvement (DAM) au jour 5. Afin d'évaluer la douleur associée au mouvement sur une échelle EVA, le patient était étendu et l'investigateur, en tenant la cheville blessée à un angle de 45°, effectuait une légère supination de la cheville blessée jusqu'à un angle d'environ 30°. Tous les sujets de l'étude présentaient une DAM initiale  $\geq 50$  mm sur l'échelle EVA de 100 mm. Les critères d'évaluation secondaires étaient la DAM aux jours 3 et 8 et la douleur au repos, la sensibilité, l'œdème et la fonction de l'articulation de la cheville aux jours 3, 5 et 8. L'évaluation globale du bienfait (aux jours 3, 5 et 8) et l'évaluation globale du bienfait thérapeutique (aux jours 5 et 8) ont aussi été réalisées.

Au début de l'étude, les valeurs moyennes de DAM étaient similaires dans les deux groupes (intervalle de 75,4 à 76,5 mm). Quatre jours après le début du traitement (c.-à-d. au jour 5), les patients traités par VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) présentaient une DAM de 26,5 mm comparativement à 51,3 mm pour les patients du groupe placebo. Ainsi, la DAM moyenne des patients traités par VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) avait diminué, par rapport à la valeur initiale, de près de 50 mm sur une échelle EVA de 100 mm, ce qui correspond environ au double de la diminution de 25,2 mm observée chez les patients du groupe placebo. VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) présentait une efficacité hautement et significativement supérieure à celle du placebo ( $p < 0,0001$ ).

Lors d'une analyse a posteriori, l'ensemble de la population des sujets qui souffraient d'une entorse de la cheville de grade I ou II (intensité légère à modérée) a été classé selon que les patients présentaient une DAM initiale supérieure à 80 mm (28 sujets du groupe traité par VOLTAREN EMULGEL Extra fort [gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p] ayant une DAM initiale moyenne de 88,4 mm et 24 sujets sous placebo ayant une DAM initiale moyenne de 87,8 mm) ou inférieure à 80 mm (43 sujets traités par VOLTAREN EMULGEL Extra fort [gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p] ayant une DAM initiale moyenne de 67,1 mm et 44 sujets sous placebo ayant une DAM initiale moyenne de 70,2 mm) sur l'échelle EVA. L'efficacité a été évaluée dans chaque sous-groupe. En ce qui a trait au critère d'évaluation principal de l'efficacité, quatre jours après le début du traitement (c.-à-d. au jour 5), le gel VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) était nettement supérieur sur

le plan statistique que le placebo pour réduire la DAM, et ce, autant chez les patients ayant une DAM initiale  $\geq 80$  mm (VOLTAREN EMULGEL Extra fort [gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p] = 56,5 mm; placebo = 27,6 mm;  $p < 0,0001$ ) que chez ceux ayant une DAM initiale  $< 80$  mm (VOLTAREN EMULGEL Extra fort [gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p] = 44,1 mm; placebo = 23,6 mm;  $p < 0,0001$ ).

La douleur au repos a aussi été évaluée; au début de l'étude, les valeurs moyennes de douleur au repos étaient similaires dans les deux groupes (intervalle de 37,0 à 38,6 mm), mais quatre jours après le traitement (c.-à-d. au jour 5), la variation moyenne par rapport à la valeur initiale était de 28,3 mm chez les patients traités par VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) et de 21,8 mm chez les patients sous placebo.

Le temps médian requis pour obtenir une réduction de la DAM de 50 % (c.-à-d. une réduction de 37,5 mm sur l'échelle EVA) constitue une autre preuve de l'efficacité de VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p). En effet, ce temps était de 4 jours dans le groupe traité par VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) par rapport à 8 jours dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ). Le temps médian pour obtenir une DAM de 30 mm ou moins sur l'échelle EVA était de 4 jours dans les deux groupes de traitement actif, par rapport à 8 jours dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ). Le traitement par VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) a donc accéléré la guérison de 4 jours.

VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) était aussi efficace pour réduire l'œdème. Au début de l'étude, la différence moyenne quant à l'œdème entre la cheville blessée et la cheville controlatérale était similaire dans les deux groupes (intervalle de 1,7 à 1,8 cm). Sept jours après le début du traitement, la différence moyenne quant à l'œdème entre la cheville blessée et la cheville controlatérale était de 0,4 cm chez les patients traités par VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) et de 0,8 cm chez les patients sous placebo ( $p < 0,0001$ ).

L'étude VOPO-P-307 a aussi évalué la satisfaction des patients à l'égard du traitement de la douleur liée à l'entorse de la cheville. Au jour 5, 86 % des sujets qui appliquaient VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) ont évalué leur satisfaction à l'égard du traitement comme étant bonne, très bonne ou excellente (42,3 %, 42,3 % et 1,4 % respectivement) par rapport à seulement 22 % des sujets du groupe sous placebo (17,6 %, 4,4 % et 0 % respectivement) ( $p < 0,0001$ ).

VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) aide à soulager la douleur, réduit l'œdème et améliore la mobilité des patients.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée monocentrique, ouverte, à doses multiples et avec répartition aléatoire a été menée auprès de 38 hommes et femmes volontaires en bonne santé afin de comparer le

niveau d'exposition systémique obtenu avec VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) (2 applications par jour) dans des conditions non occlusives et semi-occlusives, VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 %) (4 applications par jour) dans des conditions non occlusives et les comprimés oraux de diclofénac sodique à 50 mg administrés t.i.d. L'exposition systémique était déterminée après des applications topiques répétées de 2 g de gel sur environ 400 cm<sup>2</sup> de peau d'une même cheville, par la mesure des concentrations plasmatiques de diclofénac. Le tableau 4 présente les résultats comparatifs de biodisponibilité obtenus après un traitement topique réalisé dans des conditions non occlusives.

<b>Tableau 4 – Résumé des données comparatives de biodisponibilité</b>				
Diclofénac (2 x 2 g de gel à 2,32 % ou 4 x 2 g de gel à 1,16 % par jour pendant 7 jours, conditions non occlusives) D'après les données mesurées  Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)	67,9 74,6 (53,3)	62,4 68,7 (49,9)	108,4	92,9 / 126,5
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4,6 5,4 (84,9)	4,6 5,7 (82,7)	98,8	81,7 / 119,5
C <sub>min</sub> (ng/ml)	1,6 1,8 (44,0)	1,5 1,6 (45,8)	109,9	90,8 / 133,0
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	13,8 (70,1)	16,2 (55,6)		

\* VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p)

<sup>†</sup> VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p)

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

Le rapport 17727B-510.20-02-01-B décrit une étude de biodisponibilité, comparative, ouverte, avec répartition aléatoire, croisée à trois voies, avec dose simple et dose multiple (7 jours), menée auprès de 24 volontaires sains avec VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p), le comprimé entérosoluble de diclofénac et un timbre de diclofénac qui était au stade du développement dans la compagnie. Les principaux résultats pharmacocinétiques sont résumés au tableau 5.

<b>Tableau 5 – Résumé des données pharmacocinétiques pour l'étude NCH 17727B-510.20-02-01B</b>		
<b>Paramètre</b>	<b>4 g de VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p) (équivalent à 40 mg de diclofénac sodique) t.i.d.</b>	<b>Comprimé VOLTAREN t.i.d.</b>
<b>Après la première administration (jour 1)</b>		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	5,36 (0,502 à 42,6)	370 (92,0 à 984)
t <sub>max</sub> (h)	20,00 (10,00 à 23,95)	4,00 (1,00 à 18,00)
ASC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)	43,6 (0,502 à 240)	1190 (231 à 3800)
<b>Après la dernière administration du matin (jour 7)</b>		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	12,0 (2,54 à 45,1)	380 (51,0 à 1330)
t <sub>max</sub> (h)	18,00 (0,00 à 20,00)	4,00 (1,00 à 20,00)
ASC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)	179 (51,8 à 332)	1360 (327 à 4690)
C <sub>min</sub> (ng/ml)	4,07 (1,19 à 8,06)	2,11 (< 0,5 à 4,79)
PTF (%) [fluctuations pic-vallée]	95,0 (36,2 à 313)	664 (360 à 1250)
Les valeurs de t <sub>max</sub> sont les médianes (plage), les autres valeurs sont les moyennes géométriques (plage); n = 24 pour le timbre et le gel, n = 23 pour le comprimé		

Comme prévu, ces données montrent que la biodisponibilité relative de VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine à 1,16 % p/p) *par rapport* aux comprimés est restée faible (C<sub>max</sub> < 2 % et 3 % et ASC 4 % et 13 % respectivement) après la première et la dernière administration.

Une étude croisée monocentrique, ouverte, à doses multiples et avec répartition aléatoire a été menée auprès de 38 hommes et femmes volontaires en bonne santé afin de comparer le niveau d'exposition systémique obtenu avec VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) (2 applications par jour) dans des conditions non occlusives et semi-occlusives, VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 %) (4 applications par jour) dans des conditions non occlusives et les comprimés oraux de diclofénac sodique à 50 mg administrés t.i.d. L'exposition systémique était déterminée après des applications topiques répétées de 2 g de gel sur environ 400 cm<sup>2</sup> de peau d'une même cheville, par la mesure des concentrations plasmatiques de diclofénac. Le tableau 6 présente les résultats comparatifs de biodisponibilité obtenus après un traitement topique réalisé dans des conditions non occlusives. La biodisponibilité relative du diclofénac (rapport ASC) pour VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) *par rapport* au comprimé était de 4,5 % au jour 7 (pour des doses équivalentes de diclofénac sodique). L'utilisation d'un pansement perméable à la vapeur d'eau n'avait pas d'effet sur l'absorption.

<b>Tableau 6 – Résumé des données pharmacocinétiques pour l'étude VOPO-PE-102</b>		
<b>Paramètre</b>	<b>2 g de VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) (équivalent à 40 mg de diclofénac sodique) b.i.d.</b>	<b>Comprimé de VOLTAREN 50 mg t.i.d</b>
<b>Après la dernière administration du matin (jour 7)</b>		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4,6 (2,2 à 29,4)	1367 (88 à 4240)
t <sub>max</sub> (h)	19,00 (00,00 à 24,00)	7,30 (01,00 à 24,00)
ASC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)	67,9 (38,2 à 255,2)	2830 (249 à 5955)
C <sub>min</sub> (ng/ml)	1,6 (< LIQ à 4,2)	3,5 (< LIQ à 13,4)
PTF (%) [fluctuations pic-vallée]	96 (45 à 327)	1156 (540 à 2644)
Les valeurs de t <sub>max</sub> sont les médianes (plage), les autres valeurs sont les moyennes géométriques (plage); n = 38 pour le gel, n = 38 pour le comprimé		

Le diclofénac est fortement lié aux protéines dans le plasma (> 99,7 %), principalement à l'albumine (99,4 %). Le diclofénac est principalement métabolisé par le foie pour donner des métabolites pratiquement inactifs. La clairance systémique totale du diclofénac plasmatique est de 263 ± 56 ml/min (moyenne ± É.-T.). La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 à 2 heures. Le diclofénac et ses métabolites sont excrétés principalement dans l'urine (60 %).

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** La toxicologie de VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 11,6 mg/g / 1,16 % p/p) a fait l'objet de recherches dans le cadre d'une série d'études *in vivo*, notamment la toxicité aiguë et celle liée à une dose répétée tous les trois mois, mais en mettant surtout l'accent sur les problèmes de tolérance locale potentielle et de photo-innocuité (voir le tableau 7 ci-dessous).

<b>Tableau 7 – VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (gel de diclofénac diéthylamine 11,6 mg/g / 1,16% p/p) Programme de toxicologie</b>			
<b>Type et durée de l'étude</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Espèce</b>	<b>Composé administré</b>
Toxicité liée à une dose unique	Topique, recouvert	Rat	VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Toxicité liée à une dose unique	Administration orale	Rat	(gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p)

**Tableau 7 – VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (gel de diclofénac diéthylamine 11,6 mg/g / 1,16% p/p) Programme de toxicologie**

Type et durée de l'étude	Voie d'administration	Espèce	Composé administré
Toxicité liée à une dose répétée : 3 mois	Topique, recouvert	Lapin	VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p)
Tolérance locale / photo-innocuité			
Phototoxicité, dose unique	Topique	Souris	VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p)
Phototoxicité, dose unique	Topique	Cobaye	VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p)
Photo-allergénicité	Topique	Cobaye	VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p)
Sensibilisation cutanée	Topique, recouvert	Cobaye	VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p)
Irritation cutanée, 5 jours	Topique, recouvert	Lapin	VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p)
Irritation cutanée, 5 jours	Topique, recouvert	Lapin	VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p)
Irritation oculaire, dose unique	Oculaire	Lapin	VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p)

VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 11,6 mg/g, 1,16 % p/p) était généralement bien toléré. La toxicité aiguë du diclofénac diéthylamine était essentiellement la même que celle du diclofénac sodique par rapport à la valeur de base. Aucun signe d'irritation locale significative, de toxicité inattendue ou de problèmes de photo-innocuité n'a été observé.

Il n'y a pas eu d'autres études portant spécifiquement sur la toxicité de la substance médicamenteuse, le diclofénac diéthylamine, ou du produit, VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 11,6 mg/g, 1,16 % p/p). La toxicologie non clinique du diclofénac sodique s'applique directement au diclofénac diéthylamine; elle est résumée ci-dessous.

Des expériences avec une dose unique chez la souris, le rat, le lapin et le chien donnent une DL<sub>50</sub> intraveineuse de l'ordre de 100 mg/kg et une DL<sub>50</sub> orale plus près de 200 mg/kg avec peu d'indices indiquant l'existence d'une influence significative de l'âge ou du sexe sur le résultat. Une étude sur l'administration orale chez des babouins indique une tolérance nettement plus élevée avec une DL<sub>50</sub> probablement supérieure à 600 mg/kg. Les décès consécutifs à l'administration intraveineuse sont généralement attribués à l'insuffisance respiratoire ou cardiaque, ceux consécutifs à l'administration orale étant attribués à des problèmes gastro-intestinaux.

Selon des études de gavage par voie orale avec doses répétées pendant six mois ou moins chez des rats, le niveau correspondant à l'absence d'effets indésirables observés (niveau sans effet nocif observé) est de 1 à 2 mg/kg/j. Un résultat comparable a été obtenu lors d'une étude d'un mois avec l'administration alimentaire. Aux doses supérieures à 4 mg/kg/j, les décès étaient fréquents et généralement associés à une anémie légère, une neutrophilie, une perturbation des protéines plasmatiques, une hématopoïèse extramédullaire accrue et, plus fréquemment, une ulcération du tractus gastro-intestinal accompagnée d'une péritonite. Ces derniers cas étaient couramment associés à une hypertrophie ou une hyperplasie réactive des ganglions lymphatiques mésentériques.

Lors d'une série d'études sur des babouins, des changements comparables ont été observés avec décès survenant systématiquement dans les trois premiers mois de traitement à 20 mg/kg/j ou plus. Lors d'une étude d'un an, cinq animaux traités à raison de 15 mg/kg/j sur 14 sont morts au bout de 8,5 mois lorsque cette posologie a été réduite à 10 mg/kg/j. La constipation et la diarrhée étaient toutes deux apparentes et il y a eu une forte incidence d'ulcères cutanés dont la gravité était liée au traitement. Dans les deux études de trois mois, mais pas dans l'étude d'un an, des signes de néphropathie ont été observés aux fortes doses avec augmentation du taux d'azote uréique dans le sang et déséquilibre des électrolytes du plasma dans une des études. Dans l'étude d'un an uniquement et seulement à forte dose (au cours de laquelle 13 animaux sur 14 sont morts en dépit d'une baisse de posologie), une hyperplasie corticosurrénale a été notée chez plusieurs animaux. Les autres effets observés chez les babouins étaient essentiellement comparables aux effets observés chez les rats, et les décès étaient tous associés à des modifications gastro-intestinales. Des modifications gastro-intestinales ont été observées aux posologies les plus faibles étudiées chez des babouins (environ 3 à 5 mg/kg/j), mais elles étaient généralement considérées comme reflétant une exacerbation de pathologies préexistantes plutôt qu'un effet du traitement par le diclofénac.

**Cancérogénicité :** Une étude de cancérogénicité sur la souris et deux sur le rat ont été effectuées. D'après les données sur les concentrations plasmatiques obtenues au cours de la plus récente de ces études, les niveaux d'exposition étaient de 12-45 ng/g chez les souris à la DSEIO (0,3 mg/kg/jour) et de 10-48 ng/ml chez les rats à la dose la plus faible (0,25 mg/kg/jour). Dans les trois études, on a observé une augmentation du taux de mortalité liée à la posologie à 1 et 2 mg/kg/j, et seuls des animaux isolés ont survécu à la forte dose. La plupart

des décès étaient associés à l'ulcération gastro-intestinale et à la péritonite. Il y a eu peu de modifications pouvant être attribuées au traitement aux faibles doses (0,1 à 0,5 mg/kg/j) et, dans aucune de ces études, il n'y a eu d'augmentation attribuable au traitement des incidences de tumeurs bénignes ou malignes.

**Génotoxicité :** La toxicologie génétique potentielle du diclofénac sodique a été étudiée dans de nombreuses études *in vitro* et *in vivo*. La plupart de ces études, effectuées il y a de nombreuses années, comprennent :

- Tests d'Ames sur le médicament, sur les concentrés d'urine et de bile, et sur les principaux métabolites hydroxylés du diclofénac.
- Études *in vitro* sur la mutation des cellules mammaliennes du diclofénac sodique et de ses métabolites hydroxylés.
- Tests *in vivo* d'aberration chromosomique et d'anomalie des noyaux chez des hamsters chinois après un traitement de courte durée et une administration répétée pendant 12 semaines.
- Analyses métaphasiques des spermatogonies et des spermatoocytes après cinq administrations.
- Une étude du gène létal dominant chez la souris.

Aucune de ces études n'a donné de signe de résultat positif. Des études *in vitro* d'aberrations photochromosomiques et de photomutagenicité totalement conformes aux BPL ont été entreprises récemment. L'étude de photomutagenicité (test d'Ames) était également négative. Des aberrations chromosomiques ont été observées dans l'autre étude, à 25 µg/ml et avec 16 minutes de rayonnement UV. Ces pathologies étaient associées à un indice mitotique réduit et le résultat apparemment positif est attribué à la toxicité. Aucune aberration chromosomique n'a été observée aux doses faibles d'UV ou aux faibles concentrations de diclofénac. Une autre étude conventionnelle *in vivo* conforme aux BPL et portant sur les aberrations chromosomiques a également été effectuée avec le diclofénac sodique et était également négative.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** La toxicité reproductive a été évaluée lors d'une série d'études antérieures aux études conceptuelles de la CIH, notamment les études de segments I et III chez le rat et diverses études de segment II chez la souris, le rat et le lapin. Presque toutes les études comprenaient un traitement aux posologies toxiques et le décès des mères, habituellement attribué à la péritonite, était un résultat courant. Le traitement au diclofénac sodique dans les études de segments I et III était généralement associé à une légère prolongation de la gestation et occasionnellement à une dystocie entraînant une augmentation de la mortalité périnatale. Même si l'on n'en tient pas compte, les pertes d'embryons ou de fœtus et les pertes périnatales étaient plus nombreuses. Le poids à la naissance était plus faible. Dans les deux études, les modifications fœtales s'étendaient à la plus faible dose examinée, de 2 mg/kg/j. À l'exception des décès associés à la dystocie, la survie postnatale n'était pas affectée.

Dans les études de segment II chez la souris, le traitement n'avait pas d'effet net à 2 ou 4 mg/kg/j en administration orale, même s'il était administré durant les 17 premiers jours de la gestation. Les diminutions du nombre de fœtus et l'ossification réduite aux posologies plus fortes étaient associées à une grave toxicité maternelle. Un schéma similaire a été observé dans les études d'administration orale chez le rat. Il y a eu quelques résultats contradictoires mineurs à 4 mg/kg/j, mais aucun à 2 mg/kg/j. Il y a eu toutefois des effets nets aux doses plus fortes, notamment une ossification réduite, qui étaient attribués à la toxicité maternelle. Une étude intramusculaire a indiqué l'absence de modifications chez les fœtus à 10 mg/kg/j, en dépit de la sédation maternelle et des réactions locales au point d'injection. Toutefois, dans une étude sous-cutanée sur le rat, conforme aux BPL, une réduction minimale de l'ossification a été identifiée à 1,2 mg/kg/j, et 0,4 mg/kg/j était un niveau sans effet nocif observé. Dans une étude de segment II menée par voie orale chez le lapin, la dose de 5 mg/kg/jour était une DSEIO claire; les changements observés à la dose de 10 mg/kg/jour incluaient une augmentation des résorptions embryonnaires et fœtales et une réduction de l'ossification fœtale chez trois fœtus. Dans une étude portant sur des doses administrées par voie intramusculaire chez le lapin, une dose de 3 mg/kg/j a été identifiée comme étant un niveau sans effet nocif observé avec augmentation du nombre d'avortements et de morts de fœtus, diminution du nombre de fœtus complètement formés et réduction de l'ossification, et baisse de viabilité fœtale aux posologies plus fortes, associée à la toxicité maternelle.

### 16.1.2 Toxicologie comparative

La toxicologie de VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) a fait l'objet de recherches dans le cadre d'une série d'études *in vivo*. Les études du tableau 8 portaient particulièrement sur les problèmes de tolérance locale potentielle, de sensibilisation et de photoinnocuité.

**Tableau 8 – VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p)**  
**Programme de toxicologie**

Type et durée de l'étude	Voie d'administration	Espèce	Composé administré
Étude de 7 jours de doses répétées sur l'irritation cutanée chez le lapin	Topique avec application de 25 mg/cm <sup>2</sup> du produit à tester VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g et application de 50 mg/cm <sup>2</sup> du gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (conditions occlusives pendant 4 et 18 heures)	Lapins	Gel VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Étude cumulative de 28 jours sur l'irritation cutanée chez le lapin	Topique avec application de 25 mg/cm <sup>2</sup> du produit à tester VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g et application de 50 mg/cm <sup>2</sup> du gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g (conditions occlusives pendant 4 heures)	Lapins	Gel VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g Gel VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g
Étude cumulative de 90 jours sur la tolérance locale	Topique avec application de 10 mg/cm <sup>2</sup> et de 20 mg/cm <sup>2</sup> du produit à tester	Lapins	Gel VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g
Test de sensibilisation selon le protocole de maximisation (Magnusson et Kligman)	Topique avec application de 0,25 mg/15 cm <sup>2</sup> du produit à tester à 100 %, 50 % et 25 %	Cobaye albinos	Gel VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g
Test de photosensibilisation	Topique avec application de 3,8 mg/cm <sup>2</sup> du produit à tester	Cobaye albinos	Gel VOLTAREN EMULGEL 23,2 mg/g

Le traitement topique par VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) semblait être bien toléré. Même si les indices d'irritation associés au traitement par VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) étaient légèrement plus élevés que ceux du gel commercialisé VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 % p/p) (probablement en raison de la concentration accrue de l'ingrédient actif), l'irritation observée était considérée comme légère. Tous les érythèmes observés, qu'ils soient associés au traitement par VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) et par VOLTAREN EMULGEL (gel de diclofénac diéthylamine 1,16 %

p/p), étaient passagers et à peine visibles. De plus, lors des études cumulatives de 28 et 90 jours sur l'irritation, VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) était bien toléré. VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) n'était ni sensibilisant ni photosensibilisant chez les cobayes. Le traitement topique par VOLTAREN EMULGEL Extra fort (gel de diclofénac diéthylamine 2,32 % p/p) sera probablement bien toléré.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Voltaren Emulgel / Voltaren Emulgel Douleur dorsale et musculaire / Voltaren Emulgel Douleur articulaire Teneur courante, diclofénac diéthylamine 11,6mg/g (1,16 % p/p), contrôle de présentation n° 270680, Monographie de produit, GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs SRI

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### VOLTAREN EMULGEL EXTRA FORT

#### Gel de diclofénac diéthylamine à 23,2 mg/g (2,32 % p/p), norme du fabricant

Lisez attentivement ce qui suit avant d'utiliser **Voltaren Emulgel Extra fort** 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 **Voltaren Emulgel Extra fort**.

#### Pour quoi Voltaren Emulgel Extra fort est-il utilisé?

- Pour soulager la douleur associée aux blessures (aiguës) articulaires et musculaires localisées et récentes, comme les entorses, les elongations ou les blessures sportives (p. ex., entorse de la cheville, elongation de l'épaule ou douleurs musculaires dans le dos). Le repos peut aussi aider à soulager le malaise associé à la douleur.

#### Comment Voltaren Emulgel Extra fort agit-il?

Voltaren Emulgel Extra fort est spécialement formulé pour être appliqué par friction cutanée afin de soulager la douleur aiguë des articulations et des muscles. Le diclofénac, la substance active, fait partie des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui agissent dans l'organisme en bloquant la production de certaines substances, les prostaglandines, qui interviennent dans l'apparition de la douleur et de l'inflammation.

#### Quels sont les ingrédients dans Voltaren Emulgel Extra fort?

Ingrédients médicinaux : diclofénac diéthylamine

Ingrédients non médicinaux : alcool isopropylique, alcool oléylique, caprylocaprates de cocoyles, butylhydroxytoluène, carbomère, diéthylamine, eau purifiée, éther cétostéarylique de macrogol, huile de paraffine, parfum, propylène glycol.

Chez certaines personnes, le propylène glycol peut provoquer une légère irritation cutanée localisée.

Le butylhydroxytoluène peut provoquer une irritation cutanée localisée (p. ex., dermatite de contact) ou une irritation des yeux ou des muqueuses.

**Voltaren Emulgel Extra fort est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Voltaren Emulgel Extra fort (gel à 2,32 % p/p) est offert en tubes de 30, 60 et 100 g dans une boîte contenant une fiche posologique.

Le gel est blanc ou pratiquement blanc, rafraîchissant, non gras, crémeux et ne tache pas.

**Ne prenez pas Voltaren Emulgel Extra fort si :**

- Vous prenez déjà du diclofénac ou n'importe quel autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) oral en vente libre ou délivré sur ordonnance pour traiter la douleur, la fièvre ou l'inflammation, comme l'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique (AAS) ou le naproxène. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Vous avez déjà eu une réaction allergique au diclofénac ou à tout autre AINS, comme l'ibuprofène, l'AAS ou le naproxène.
- Vous avez des crises d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë (inflammation nasale, irritation ou congestion nasale qui durent moins de 6 semaines), une enflure du visage ou de la langue ou un écoulement nasal après avoir pris de l'AAS ou d'autres AINS.
- Vous êtes allergique à un ingrédient non médicinal du gel (voir la liste des ingrédients non médicinaux).
- Vous en êtes à votre troisième trimestre de grossesse, car il peut être nocif pour l'enfant à naître ou causer des problèmes lors de l'accouchement.
- Vous vous apprêtez à subir ou vous venez de subir une chirurgie cardiaque.

Si l'une de ces circonstances vous concerne, n'utilisez pas ce médicament. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Voltaren Emulgel Extra fort, 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 déjà eu un ulcère à l'estomac ou vous prenez un médicament contre de tels troubles gastro-intestinaux;
- si vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des produits en vente libre.

**Autres mises en garde à connaître :**

Voltaren Emulgel Extra fort n'est pas conçu pour être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Ne pas appliquer sur les coupures ou les plaies ouvertes ni en cas d'éruption cutanée ou d'eczéma. Cesser d'utiliser ce médicament si une éruption cutanée survient après son application.

Ne pas dépasser la dose recommandée et ne pas utiliser pendant plus longtemps que la durée indiquée, sauf sur l'avis d'un médecin. Éviter d'appliquer sur une grande surface cutanée.

On peut utiliser un appareil orthopédique ou un bandage couramment utilisé pour des blessures comme les entorses, mais ne pas envelopper la peau dans un pansement étanche à l'air (en plastique) ou occlusif lors de l'utilisation de Voltaren Emulgel Extra fort.

Dans des cas très rares, l'utilisation de ce produit peut rendre la peau plus sensible aux rayons solaires. Utiliser le produit avec précaution en cas d'exposition au soleil, aux lampes de bronzage ou aux cabines de bronzage. Les signes possibles de réaction sont un coup de soleil avec démangeaisons, enflure et cloques.

Ne pas fumer ni s'approcher des flammes nues étant donné le risque de brûlure grave. Ce produit contient de la paraffine, qui risque de devenir inflammable si elle s'accumule sur les tissus et le lavage peut ne pas l'éliminer totalement.

Se laver les mains après l'application. Faire attention à ne pas se mettre de produit dans les yeux. Si cela se produit, rincer abondamment les yeux à l'eau claire et demander conseil à un médecin ou à un pharmacien.

Voltaren Emulgel Extra fort est RÉSERVÉ À UN USAGE EXTERNE.

Ne pas l'utiliser dans les zones buccale, vaginale ou anale.

Ne jamais l'avaler.

**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 Voltaren Emulgel Extra fort :**

- Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien si vous prenez d'autres AINS (p. ex., ibuprofène, acide acétylsalicylique ou naproxène), des anticoagulants (diluants du sang), des médicaments contre l'hypertension, des médicaments antidiabétiques oraux ou des antibiotiques à base de fluoroquinolone (p. ex., ofloxacine), ou si vous suivez un traitement contre les ulcères gastroduodénaux, le reflux gastro-œsophagien ou l'excès d'acidité. Si vous soupçonnez une interaction médicamenteuse, avertissez votre médecin ou votre pharmacien.

**Comment appliquer Voltaren Emulgel Extra fort :**

- Pour retirer la membrane de sécurité avant la première utilisation, retirez le capuchon. (voir la figure 1)
- Insérez fermement la partie en forme d'étoile située sur le côté opposé du capuchon dans la membrane de sécurité en forme d'étoile du tube. (voir la figure 1)
- Tournez le capuchon en le tenant fermement pour retirer la membrane de sécurité du tube. (voir la figure 1)
- Mesurez la quantité de gel à appliquer à l'aide de la carte posologique. Appliquez le gel doucement sur la zone à traiter et faites-le lentement pénétrer dans la peau en massant. Vous pourriez remarquer un léger effet rafraîchissant lorsque le gel pénètre dans la peau.
- Après chaque utilisation, replacez le capuchon et rangez le tube à la verticale. (voir la figure 1)
- Après l'application, essuyez-vous les mains avec un mouchoir, puis lavez-les pour éviter tout contact accidentel du produit avec les yeux et la bouche. Jeter le mouchoir à la poubelle après l'utilisation.
- Attendez que Voltaren Emulgel Extra fort soit sec avant de prendre une douche ou un bain.

Ne jetez pas de médicaments par les eaux usées (comme la toilette ou l'évier). Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments qui ne servent plus. Ces mesures aident à protéger l'environnement.

Figure 1 :



### Dose habituelle :

Adultes de 18 à 65 ans (extra fort) :

- Appliquez 2 g de gel 2 fois par jour (matin et soir) sur la zone à traiter.
- Mesurez la quantité de gel à appliquer (2 g par application) à l'aide de la carte posologique fournie dans l'emballage du produit. Pour chacune des applications, poussez le gel hors du tube, directement sur la carte posologique, jusqu'à la ligne indiquant 2 g. Nettoyez et séchez la carte posologique après chaque utilisation.
- N'utilisez pas plus de 4 g par jour.

Utilisez la quantité efficace minimale pendant la durée la plus courte possible. N'utilisez pas le gel pendant plus de 7 jours pour les blessures aux muscles et aux articulations, sauf avis contraire d'un médecin. Consultez votre médecin si votre état ne s'améliore pas dans les 7 jours ou s'il s'aggrave.

### Surdosage :

Si vous avez utilisé plus de gel que la quantité nécessaire, essayez le surplus avec un mouchoir.

Si quelqu'un avale du gel, contactez immédiatement un médecin.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Voltaren Emulgel Extra fort, 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 Voltaren Emulgel Extra fort à l'heure recommandée, appliquez-le lorsque vous vous en apercevez et ensuite à l'heure habituelle. Ne doublez pas la quantité à appliquer.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Voltaren Emulgel Extra fort?**

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

Les symptômes courants que vous pourriez éprouver après l'utilisation de Voltaren Emulgel Extra fort sont : des démangeaisons, une rougeur ou une légère irritation de la peau. Ces symptômes sont généralement légers, passagers et sans danger. Si vous vous inquiétez, demandez conseil à un médecin ou à un pharmacien. Cessez d'utiliser ce médicament si une éruption cutanée survient après son application.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
Éruption cutanée, démangeaisons, rougeur de la peau ou picotements		✓	✓
<b>RARE</b> <b>Effets rares ou très rares potentiellement graves</b>			
Éruption cutanée accompagnée de cloques; urticaire		✓	✓
Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge		✓	✓

Effets secondaires graves et mesure 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	
Respiration sifflante, essoufflement ou impression de serrement dans la poitrine (asthme)		✓	✓
<b>TRÈS RARE</b>			
La peau risque d'être plus sensible au soleil; les signes possibles de réaction sont un coup de soleil avec démangeaisons, enflure et cloques		✓	✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos

#### 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 courrier, 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.*

occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Entreposage :

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Voltaren Emulgel Extra fort ne doit pas être entreposé ni utilisé après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette.

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

**Pour en savoir davantage au sujet de Voltaren Emulgel Extra fort :**

- 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 pour les patients sur les médicaments. 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>); ou en téléphonant le 1-888-788-8181.

VOLTAREN EMULGEL, VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Teneur courante (Gel de diclofénac diéthylamine 11,6 mg/g (1,16 % p/p), norme du fabricant) ont chacun leur monographie de produit.

**GlaxoSmithKline** Soins de santé aux consommateurs SRI a rédigé ce dépliant.

**GlaxoSmithKline** Soins de santé aux consommateurs SRI, Mississauga, ON L5R 4B2  
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

© 2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

[www.voltaren.ca](http://www.voltaren.ca)

Dernière révision : Le 7 mars 2024

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### VOLTAREN EMULGEL DOULEUR ARTICULAIRE EXTRA FORT

**Gel de diclofénac diéthylamine à 23,2 mg/g (2,32 % p/p), norme du fabricant**

Lisez attentivement ce qui suit avant d'utiliser **Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort** 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 **Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort**.

#### Pour quoi Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort est-il utilisé?

- Pour soulager la douleur associée aux blessures (aiguës) articulaires et musculaires localisées et récentes, comme les entorses, les élongations ou les blessures sportives (p. ex., entorse de la cheville, élongation de l'épaule ou douleurs musculaires dans le dos). Le repos peut aussi aider à soulager le malaise associé à la douleur.

#### Comment Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort agit-il?

Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort est spécialement formulé pour être appliqué par friction cutanée afin de soulager la douleur aiguë des articulations et des muscles. Le diclofénac, la substance active, fait partie des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui agissent dans l'organisme en bloquant la production de certaines substances, les prostaglandines, qui interviennent dans l'apparition de la douleur et de l'inflammation.

#### Quels sont les ingrédients dans Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort?

Ingrédients médicinaux : diclofénac diéthylamine

Ingrédients non médicinaux : alcool isopropylique, alcool oléylique, caprylocaprato de cocoyle, butylhydroxytoluène, carbomère, diéthylamine, eau purifiée, éther cétostéarylique de macrogol, huile de paraffine, parfum, propylène glycol.

Chez certaines personnes, le propylène glycol peut provoquer une légère irritation cutanée localisée.

Le butylhydroxytoluène peut provoquer une irritation cutanée localisée (p. ex., dermatite de contact) ou une irritation des yeux ou des muqueuses.

**Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort (gel à 2,32 % p/p) est offert en tubes de 100 g dans une boîte contenant une fiche posologique.

Le gel est blanc ou pratiquement blanc, rafraîchissant, non gras, crémeux et ne tache pas.

**Ne prenez pas Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort si :**

- Vous prenez déjà du diclofénac ou n'importe quel autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) oral en vente libre ou délivré sur ordonnance pour traiter la douleur, la fièvre ou l'inflammation, comme l'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique (AAS) ou le naproxène. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Vous avez déjà eu une réaction allergique au diclofénac ou à tout autre AINS, comme l'ibuprofène, l'AAS ou le naproxène.
- Vous avez des crises d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë (inflammation nasale, irritation ou congestion nasale qui durent moins de 6 semaines), une enflure du visage ou de la langue ou un écoulement nasal après avoir pris de l'AAS ou d'autres AINS.
- Vous êtes allergique à un ingrédient non médicinal du gel (voir la liste des ingrédients non médicinaux).
- Vous en êtes à votre troisième trimestre de grossesse, car il peut être nocif pour l'enfant à naître ou causer des problèmes lors de l'accouchement.
- Vous vous apprêtez à subir ou vous venez de subir une chirurgie cardiaque.

Si l'une de ces circonstances vous concerne, n'utilisez pas ce médicament. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort, 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 déjà eu un ulcère à l'estomac ou vous prenez un médicament contre de tels troubles gastro-intestinaux;
- si vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des produits en vente libre.

**Autres mises en garde à connaître :**

Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort n'est pas conçu pour être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Ne pas appliquer sur les coupures ou les plaies ouvertes ni en cas d'éruption cutanée ou d'eczéma. Cessez d'utiliser ce médicament si une éruption cutanée survient après son application.

Ne pas dépasser la dose recommandée et ne pas utiliser pendant plus longtemps que la durée indiquée, sauf sur l'avis d'un médecin. Éviter d'appliquer sur une grande surface cutanée.

On peut utiliser un appareil orthopédique ou un bandage couramment utilisé pour des blessures comme les entorses, mais ne pas envelopper la peau dans un pansement étanche à l'air (en plastique) ou occlusif lors de l'utilisation de Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort.

Dans des cas très rares, l'utilisation de ce produit peut rendre la peau plus sensible aux rayons solaires. Utiliser le produit avec précaution en cas d'exposition au soleil, aux lampes de bronzage ou aux cabines de bronzage. Les signes possibles de réaction sont un coup de soleil avec démangeaisons, enflure et cloques.

Ne pas fumer ni s'approcher des flammes nues étant donné le risque de brûlure grave. Ce produit contient de la paraffine, qui risque de devenir inflammable si elle s'accumule sur les tissus et le lavage peut ne pas l'éliminer totalement.

Se laver les mains après l'application. Faire attention à ne pas se mettre de produit dans les yeux. Si cela se produit, rincer abondamment les yeux à l'eau claire et demander conseil à un médecin ou à un pharmacien.

Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort est RÉSERVÉ À UN USAGE EXTERNE.

Ne pas l'utiliser dans les zones buccale, vaginale ou anale.

Ne jamais l'avaler.

**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 Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort :**

- Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien si vous prenez d'autres AINS (p. ex., ibuprofène, acide acétylsalicylique ou naproxène), des anticoagulants (diluants du sang), des médicaments contre l'hypertension, des médicaments antidiabétiques oraux ou des antibiotiques à base de fluoroquinolone (p. ex., ofloxacine), ou si vous suivez un traitement contre les ulcères gastroduodénaux, le reflux gastro-œsophagien ou l'excès d'acidité. Si vous soupçonnez une interaction médicamenteuse, avertissez votre médecin ou votre pharmacien.

**Comment appliquer Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort :**

- **Ouvrez le capuchon rabattable.** Utilisez un doigt, un pouce, le côté de la main ou même le bord d'une table pour ouvrir facilement le capuchon rabattable. Les bandes d'inviolabilité situées de chaque côté du capuchon se casseront lors de la première utilisation. Vérifiez que ces bandes sont intactes avant la première utilisation.



Ou



- **Comprimez le tube pour faire sortir du gel et faites-le pénétrer dans la peau.** Mesurez la quantité de gel à appliquer à l'aide de la carte posologique. Appliquez le gel doucement sur la zone à traiter et faites-le lentement pénétrer dans la peau en massant. Vous pourriez remarquer un léger effet rafraîchissant lorsque le gel pénètre dans la peau.



- **Rabattez le capuchon pour le refermer.** Après l'utilisation, au besoin, essuyez le capuchon rabattable à l'aide d'une serviette de coton ou d'un mouchoir pour enlever tout résidu de gel. Pour bien refermer le capuchon, rabattez-le avec les doigts, le côté de la main ou même le bord d'une table ou d'un comptoir jusqu'à ce que vous entendiez un déclic. Tenez le tube à la verticale lors de l'ouverture et de la fermeture du capuchon pour empêcher les fuites de gel.



ou



- Après l'application, essuyez-vous les mains avec un mouchoir, puis lavez-les pour éviter tout contact accidentel du produit avec les yeux et la bouche. Jeter le mouchoir à la poubelle après l'utilisation.
- Attendez que Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort soit sec avant de prendre une douche ou un bain.

Ne jetez pas de médicaments par les eaux usées (comme la toilette ou l'évier). Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments qui ne servent plus. Ces mesures aident à protéger l'environnement.

**Dose habituelle :**

Adultes de 18 à 65 ans (extra fort) :

- Appliquez 2 g de gel 2 fois par jour (matin et soir) sur la zone à traiter.
- Mesurez la quantité de gel à appliquer (2 g par application) à l'aide de la carte posologique fournie dans l'emballage du produit. Pour chacune des applications, poussez le gel hors du tube, directement sur la carte posologique, jusqu'à la ligne indiquant 2 g. Nettoyez et séchez la carte posologique après chaque utilisation.
- N'utilisez pas plus de 4 g par jour.

Utilisez la quantité efficace minimale pendant la durée la plus courte possible. N'utilisez pas le gel pendant plus de 7 jours pour les blessures aux muscles et aux articulations, sauf avis contraire d'un médecin. Consultez votre médecin si votre état ne s'améliore pas dans les 7 jours ou s'il s'aggrave.

#### **Surdosage :**

Si vous avez utilisé plus de gel que la quantité nécessaire, essayez le surplus avec un mouchoir.

Si quelqu'un avale du gel, contactez immédiatement un médecin.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort, 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 Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort à l'heure recommandée, appliquez-le lorsque vous vous en apercevez et ensuite à l'heure habituelle. Ne doublez pas la quantité à appliquer.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les symptômes courants que vous pourriez éprouver après l'utilisation de Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort sont : des démangeaisons, une rougeur ou une légère irritation de la peau. Ces symptômes sont généralement légers, passagers et sans danger. Si vous vous inquiétez, demandez conseil à un médecin ou à un pharmacien. Cessez d'utiliser ce médicament si une éruption cutanée survient après son application.

Effets secondaires graves et mesure 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	
<b>COURANT</b>			
Éruption cutanée, démangeaisons, rougeur de la peau ou picotements		✓	✓
<b>RARE</b>			
<b>Effets rares ou très rares potentiellement graves</b>			
Éruption cutanée accompagnée de cloques; urticaire		✓	✓
Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge		✓	✓
Respiration sifflante, essoufflement ou impression de serrement dans la poitrine (asthme)		✓	✓
<b>TRÈS RARE</b>			
La peau risque d'être plus sensible au soleil; les signes possibles de réaction sont un coup de soleil avec démangeaisons, enflure et cloques		✓	✓

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

### Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, 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 entre 15 °C et 30 °C.

Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort ne doit pas être entreposé ni utilisé après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette.

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

### Pour en savoir davantage au sujet de Voltaren Emulgel Douleur articulaire Extra fort :

- 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 pour les patients sur les médicaments. 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>); ou en téléphonant le 1-888-788-8181.

VOLTAREN EMULGEL, VOLTAREN EMULGEL Douleur dorsale et musculaire et VOLTAREN EMULGEL Douleur articulaire Teneur courante (Gel de diclofénac diéthylamine 11,6 mg/g (1,16 % p/p), norme du fabricant) ont chacun leur monographie de produit.

**GlaxoSmithKline** Soins de santé aux consommateurs SRI a rédigé ce dépliant.

**GlaxoSmithKline** Soins de santé aux consommateurs SRI, Mississauga, ON L5R 4B2

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

© 2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

[www.voltaren.ca](http://www.voltaren.ca)

Dernière révision : Le 7 mars 2024