

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**Pr PRO-DICLOFENAC**

Diclofénac sodique en comprimés à libération retardée  
Comprimés à libération retardée, 50 mg, pour prise par voie orale

USP

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Pro Doc Ltée.  
2925 Boulevard Industriel  
Laval, Québec  
H7L 3W9

Date de l'autorisation initiale :  
31 décembre 1990

Date de révision :  
11 avril 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 295362

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES Risque pendant la grossesse</a>	04/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, Grossesse</a>	04/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau, Réactions cutanées graves</a>	04/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	04/2023

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose omise .....	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	9
7.1 Populations particulières.....	20
7.1.1 Femmes enceintes .....	20
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	21
7.1.3 Enfants.....	21
7.1.4 Personnes âgées.....	21
8 EFFETS INDÉSIRABLES .....	22
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	22
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques .....	24
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	24
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	24

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	24
9.4	Interactions médicament-médicament.....	25
9.5	Interactions médicament-aliment.....	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	30
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	30
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>31</b>
10.1	Mode d'action .....	31
10.2	Pharmacodynamie.....	31
10.3	Pharmacocinétique.....	31
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>33</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>33</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>34</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>34</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>34</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	34
14.2	Résultats de l'étude .....	35
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	35
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>36</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>36</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>40</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>41</b>

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

### 1 INDICATIONS

PRO-DICLOFENAC (diclofénac sodique en comprimés à libération retardée) sont indiqués pour :

- le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose, y compris de l'arthropathie dégénérative de la hanche.

*Dans le présent document, le terme anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) fait référence aux AINS non sélectifs et aux AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 (COX-2), à moins d'indication contraire.*

**PRO-DICLOFENAC est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables graves, qui est comparable à celui auquel sont associés les inhibiteurs de la COX-2, en particulier lorsqu'ils sont administrés à forte dose. Par conséquent, chez les patients qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (y compris les cardiopathies ischémiques, les maladies cérébrovasculaires et/ou l'insuffisance cardiaque congestive [classes II à IV de la New York Heart Association ou NYHA]), il faut d'abord envisager des stratégies thérapeutiques qui ne prévoient pas la prise d'AINS, notamment celle d'inhibiteurs de la COX-2 ou de diclofénac (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).**

Chez les patients qui sont exposés à un risque accru d'événements gastro-intestinaux indésirables, il faut d'abord envisager des stratégies thérapeutiques qui ne prévoient pas la prise d'AINS (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Il faut administrer PRO-DICLOFENAC à la plus faible dose efficace pendant la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque potentiel des événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).**

En tant qu'AINS, PRO-DICLOFENAC ne traite PAS la maladie clinique et n'empêchent pas sa progression.

En tant qu'AINS, PRO-DICLOFENAC soulage uniquement les symptômes et réduisent l'inflammation tant que le patient continue de prendre ces médicaments.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 16 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. (Voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les données d'essais cliniques et provenant de l'expérience post-commercialisation suggèrent que l'utilisation du PRO-DICLOFENAC parmi la population gériatrique est associée à des différences d'innocuité (voir la section [7.1.4 Personnes âgées](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

PRO-DICLOFENAC est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- contexte péri-opératoire du pontage aortocoronarien. Bien que PRO-DICLOFENAC N'AIT PAS fait l'objet d'études dans cette situation, un AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 étudié dans un tel contexte a causé une incidence accrue d'événements cardiovasculaires ou thromboemboliques, d'infections chirurgicales profondes et de complications de plaie sternale;
- troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et de parturition prolongée;
- femmes qui allaitent, en raison du risque de réaction indésirable grave chez le nourrisson;
- insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#);
- antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus s'exposent à des réactions graves, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir de réaction indésirable. Il ne faut pas oublier qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance, Réactions anaphylactoïdes](#));
- ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal évolutif, hémorragie gastro-intestinale évolutive ou perforation gastro-intestinale, rectocolite hémorragique, gastrite ou colite ulcéreuse (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#));
- hémorragie cérébrale ou autre trouble hémorragique;
- maladie intestinale inflammatoire;
- troubles hépatiques graves ou maladie évolutive du foie;
- insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou maladie du rein qui s'aggrave (la fonction rénale des personnes atteintes d'insuffisance rénale moins grave à qui on prescrit des AINS risque de se détériorer et doit être surveillée) (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal](#));
- hyperkaliémie connue (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal – Équilibre hydroélectrolytique](#));
- enfants et adolescents de moins de 16 ans.

## 3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

## Mises en garde et précautions importantes

### **Risque d'événements cardiovasculaires indésirables : maladie cardiovasculaire (y compris les cardiopathies ischémiques, les maladies cérébrovasculaires et l'insuffisance cardiaque congestive [classes II à IV de la NYHA]) :**

Le diclofénac est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables (tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral [AVC] et les événements thrombotiques, lesquels peuvent être mortels), qui est comparable à celui auquel sont associés les inhibiteurs de la COX-2. Selon des méta-analyses d'essais cliniques avec répartition aléatoire visant à comparer différents AINS, le diclofénac est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables, qui est comparable à celui auquel sont associés les inhibiteurs de la COX-2, en particulier lorsqu'il est administré à forte dose. Des études observationnelles de grande envergure menées au sein de la population générale confirment ces observations. Ce risque d'événements cardiovasculaires indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. Ce risque d'événements cardiovasculaires indésirables peut augmenter en présence de maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risque cardiovasculaire.

Chez les patients qui sont fortement prédisposés aux événements cardiovasculaires indésirables, il faut d'abord envisager des stratégies thérapeutiques qui NE prévoient PAS la prise d'AINS (notamment celle d'inhibiteurs de la COX-2 ou de diclofénac). En outre, pour réduire au minimum le risque de tels événements, il faut utiliser la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte possible.

Le traitement par DICLOFENAC est déconseillé en cas de maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiovasculaire congestive [classes II à IV de la NYHA], cardiopathie ischémique, maladie artérielle périphérique), de maladie cérébrovasculaire ou d'hypertension non maîtrisée préexistantes, ou en cas de maladie cardiovasculaire, d'hypertension non maîtrisée, de maladie cérébrovasculaire ou de facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme) avérés. Dans de tels cas, on n'optera pour un traitement par PRO-DICLOFENAC qu'après avoir soigneusement pesé le pour et le contre. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#).

L'utilisation d'AINS comme PRO-DICLOFENAC peut favoriser la rétention de sodium de manière proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'augmentation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal – Équilibre hydroélectrolytique](#).

### **Risque d'événements gastro-intestinaux indésirables :**

L'utilisation d'AINS tels que PRO-DICLOFENAC est associée à une incidence accrue d'événements gastro-intestinaux indésirables (comme les ulcères gastroduodénaux ou

duodénaux, la perforation, les occlusions et les hémorragies gastro-intestinales [GI]). Voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Gastro-intestinal](#).

**Risque pendant la grossesse :**

Il faut prescrire PRO-DICLOFENAC avec prudence pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. L'emploi d'AINS après environ 20 semaines de grossesse ou plus tard peut causer un dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et une atteinte ou une insuffisance rénale néonatale (voir la section [7.1.1 Femmes enceintes](#)). L'emploi du PRO-DICLOFENAC est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (parturition prolongée) (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Il faut administrer PRO-DICLOFENAC à la plus faible dose efficace pendant la plus courte durée de traitement possible compatible avec les objectifs de traitement individuels du patient (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Maladie cardiovasculaire ou facteurs de risque cardiovasculaire :** Le traitement par PRO-DICLOFENAC est déconseillé en présence de maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque congestive [classes II à IV de la NYHA], cardiopathie ischémique, maladie artérielle périphérique), de maladie cérébrovasculaire ou d'hypertension non maîtrisée, ou en présence de facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). Dans de tels cas, on n'optera pour un traitement par DICLOFENAC qu'après avoir soigneusement pesé le pour et le contre (voir [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Le traitement d'entretien est le seul usage prévu du PRO-DICLOFENAC.

#### **Comprimés PRO-DICLOFENAC (à libération retardée)**

Le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose peut recevoir PRO-DICLOFENAC (diclofénac sodique) sous forme de comprimés à libération retardée dans les cas suivants :

- Il a déjà commencé à prendre des comprimés à libération retardée à la plus faible dose (75 mg) quotidienne fractionnée en 3 prises, mais n'a pas répondu à l'administration de cette dose minimale, de sorte qu'il a fallu l'augmenter.
- La dose quotidienne maximale recommandée est de 100 mg.

Prendre APO-DICLO avec de la nourriture et avaler les comprimés entiers.

**Enfants (< 16 ans) :** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Chez ce type de patient, il faut envisager l'administration d'une dose de départ plus faible que la dose habituellement recommandée, corriger la dose au besoin et assurer une surveillance étroite, en particulier chez les patients âgés affaiblis ou de faible poids (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

**Insuffisance rénale :** L'emploi du PRO-DICLOFENAC est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale grave ou d'aggravation d'une néphropathie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). En présence d'une atteinte rénale, il faut envisager d'administrer PRO-DICLOFENAC à une dose plus faible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal](#)).

**Insuffisance hépatique :** L'emploi de PRO-DICLOFENAC est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie évolutive (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). En présence d'une atteinte hépatique, il faut envisager d'administrer PRO-DICLOFENAC à une dose plus faible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

#### 4.4 Administration

PRO-DICLOFENAC doit être pris avec de la nourriture et les comprimés doivent être avalés entiers.

#### 4.5 Dose omise

Le patient qui oublie une ou plusieurs doses de PRO-DICLOFENAC (diclofénac sodique), ne doit pas augmenter la dose de PRO-DICLOFENAC (diclofénac sodique) pour compenser la ou les doses oubliées, mais plutôt reprendre le traitement dès que possible suivant l'horaire prescrit.

### 5 SURDOSAGE

#### Symptômes

Le surdosage du diclofénac n'entraîne pas de tableau clinique caractéristique. Le surdosage peut causer des symptômes tels que des vomissements, une hémorragie digestive, de la diarrhée, des étourdissements, un acouphène ou des convulsions. En cas d'intoxication grave, des lésions rénales et hépatiques aiguës peuvent survenir.

#### Mesures thérapeutiques

Le traitement de l'intoxication aiguë par les AINS, incluant PRO-DICLOFENAC, repose essentiellement sur les soins de soutien et la suppression des symptômes. On recommande un traitement d'appoint et symptomatique en présence des complications suivantes : hypotension, insuffisance rénale, convulsions, irritation gastro-intestinale ou dépression respiratoire. Les mesures particulières comme la diurèse forcée, la dialyse ou l'hémo perfusion

ne permettent vraisemblablement pas d'éliminer les AINS, incluant PRO-DICLOFENAC, en raison de la forte affinité de ces agents pour les protéines et de leur importante biotransformation. On peut envisager d'administrer du charbon activé après l'ingestion d'une surdose éventuellement toxique et de décontaminer l'estomac (p. ex. vomissements provoqués ou lavage gastrique) après l'ingestion d'une surdose pouvant menacer la vie.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration/Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération retardée de 50 mg	Acide stéarique, citrate d'éthyle, dextrates, dioxyde de titane, hydroxypropyl méthylcellulose, Laque d'aluminium jaune FD&C no 6, méthanol, méthylcellulose, oxyde ferreux jaune, phtalate d'acétate de polyvinyle, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

### Description

**PRO-DICLOFENAC (diclofénac sodique), comprimés à libération retardée** : comprimés pelliculés brun moka, ronds et biconvexes, portant l'inscription « 50 » d'un côté et aucune inscription de l'autre.

PRO-DICLOFENAC est offert en flacons de 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.](#)

### Généralités

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires et, par conséquent, des soins particuliers sont recommandés pour le traitement de cette population. **Afin de minimiser le risque potentiel d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme

avec les autres AINS, la prudence est recommandée pour le traitement des patients âgés qui présentent de plus fortes probabilités de souffrir de dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque. Pour les patients à risque élevé, des thérapies ne comportant pas d'AINS devraient être considérées.

La prise concomitante de diclofénac et d'autres AINS – exception faite de l'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire – N'EST PAS recommandée, étant donné qu'on n'a pas démontré d'effet synergique découlant d'une telle association et que celle-ci comporte des risques additionnels d'effets indésirables (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament - AAS ou autre AINS](#)).

**Le diclofénac sodique ne doit pas être administré conjointement au diclofénac potassique du fait qu'ils sont tous les deux présents dans le plasma sous forme du même anion organique actif.**

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

(Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#))

### **Cardiovasculaire**

**PRO-DICLOFENAC est un AINS.**

**Le diclofénac est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables (tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC et les événements thrombotiques, lesquels peuvent être mortels), qui est comparable à celui auquel sont associés les inhibiteurs de la COX-2. Ce risque d'événements cardiovasculaires indésirables peut augmenter en présence de maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risque cardiovasculaire.**

Comme le risque cardiovasculaire associé au diclofénac peut augmenter avec la dose administrée et la durée d'exposition, il faut utiliser la dose efficace la plus faible de ce médicament pour la durée la plus courte possible. De plus, il faut évaluer périodiquement la réponse thérapeutique et les besoins du patient (soulagement de ses symptômes).

Les patients doivent demeurer à l'affût des signes et des symptômes d'événements athérotrombotiques graves (douleur thoracique, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution), lesquels peuvent survenir subitement. Il faut leur conseiller de consulter immédiatement un médecin en présence de tels signes ou symptômes.

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

L'utilisation d'AINS comme PRO-DICLOFENAC peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive par un mécanisme réglé par la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal – Équilibre hydroélectrolytique](#)).

**Il faut prescrire PRO-DICLOFENAC avec prudence au patient présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de maladie rénale, comme les maladies suivantes (cette liste N'EST PAS exhaustive) :**

- Hypertension
- Dyslipidémie ou hyperlipidémie
- Diabète sucré
- Insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV de la NYHA)
- Cardiopathie ischémique
- Maladie artérielle périphérique
- Tabagisme
- Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/sec
- Infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine
- AVC, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire (amaurose fugace)

Chez ces patients, on n'optera pour un traitement par PRO-DICLOFENAC qu'après avoir soigneusement pesé le pour et le contre, s'il y a lieu (voir [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Tout patient qui a des troubles visuels, des étourdissements, des vertiges, de la somnolence ou d'autres troubles du système nerveux central durant l'emploi de PRO-DICLOFENAC doit éviter de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

### **Endocrinien/métabolisme**

**Corticostéroïdes :** PRO-DICLOFENAC N'EST PAS un substitut des corticostéroïdes. Il NE traite PAS l'insuffisance surrénalienne. L'interruption brusque du traitement par corticostéroïdes peut exacerber toute maladie qui réagit à la corticothérapie. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, le traitement devrait être réduit progressivement si l'on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT – Glucocorticoïdes](#)).

### **Gastro-intestinal**

PRO-DICLOFENAC peut entraîner à n'importe quel moment des réactions toxiques gastro-intestinales graves (parfois mortelles) comme des perforations, des ulcères gastroduodénaux

ou duodénaux, de l'inflammation, une péritonite, des occlusions, des hémorragies gastro-intestinales, une sténose gastro-intestinale et une colite ischémique, lesquelles peuvent être annoncées ou non par des symptômes avant-coureurs. Des troubles bénins des voies digestives supérieures, comme la dyspepsie, sont courants et peuvent également se manifester en tout temps durant un traitement par les AINS. Les fournisseurs de soins de la santé doivent donc demeurer vigilants à l'égard des ulcérations et des saignements survenant chez les patients traités par PRO-DICLOFENAC, même en l'absence d'antécédents de symptomatologie gastro-intestinale. La plupart des cas de mortalité signalés spontanément à la suite de manifestations gastro-intestinales sont survenus chez des sujets âgés ou affaiblis; il faut donc user de prudence chez cette population. **Afin de minimiser le risque potentiel d'un événement gastro-intestinal indésirable, la dose la plus efficace possible devrait être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Pour les patients à risque élevé, des thérapies de remplacement qui ne font pas appel à un AINS devraient être considérées ([voir 7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Gériatrie](#)).

On recommande d'informer les patients des signes et des symptômes d'une réaction toxique gastro-intestinale grave et de leur indiquer de cesser de prendre PRO-DICLOFENAC et de rechercher des soins médicaux d'urgence s'ils éprouvent de tels symptômes. La pertinence d'une surveillance périodique par des épreuves de laboratoire n'a pas été démontrée, pas plus qu'elle n'a fait l'objet d'une évaluation appropriée. La plupart des patients victimes d'une grave manifestation des voies gastro-intestinales supérieures au cours d'un traitement par les AINS, sont asymptomatiques. Environ 1 % des patients traités durant 3 à 6 mois et environ 2 à 4 % de ceux ayant bénéficié d'un traitement pendant 1 an sont victimes d'ulcères, d'hémorragies macroscopiques ou de perforations des voies digestives supérieures attribuables à des AINS. Comme cette tendance se maintient au fil du temps, le risque de présenter une manifestation gastro-intestinale grave s'accroît à mesure que se poursuit le traitement. Même le traitement de courte durée comporte des risques.

Le diclofénac peut être associé à un risque accru de fuite anastomotique gastro-intestinale, exposant le patient à de graves conséquences, comme de multiples chirurgies et le décès. On recommande d'exercer une surveillance médicale étroite et d'user de prudence lors de l'emploi de PRO-DICLOFENAC après une chirurgie des voies digestives.

On doit faire preuve de prudence en prescrivant PRO-DICLOFENAC à des patients ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux ou duodénaux ou d'hémorragies gastro-intestinales, car lorsqu'elles sont traitées aux AINS, ces personnes ont un risque d'hémorragie GI plus de dix fois supérieur à celui que courent les personnes qui ne présentent ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale, notons : l'infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, un traitement prolongé aux AINS, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général ou un traitement concomitant avec n'importe laquelle des substances suivantes :

- anticoagulants (p. ex. la warfarine);
- antiplaquettaires (p. ex. l'AAS, le clopidogrel);
- corticostéroïdes pour administration orale (p. ex. la prednisone);

- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, et la sertraline).

Il n'existe pas de preuves concluantes que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H<sub>2</sub> et/ou d'antiacides empêche l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux liés à l'emploi de comprimés de diclofénac sodique à libération retardée, ou atténue ces effets. L'administration simultanée de diclofénac sodique en comprimés à libération retardée sous forme de comprimés à libération retardée et d'antagonistes du récepteur H<sub>2</sub> de l'histamine et/ou d'antiacides peut nuire à l'absorption de diclofénac sodique.

### **Génito-urinaire**

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement avec un AINS. Si de tels symptômes se manifestent et qu'aucune autre explication n'est possible, interrompre le traitement au PRO-DICLOFENAC, afin de vérifier si les symptômes disparaissent avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

### **Système hématologique**

Les AINS inhibant la biosynthèse de la prostaglandine entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet indésirable pourrait se produire (p. ex. les patients qui prennent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie et de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent le PRO-DICLOFENAC.

**Anticoagulants :** De nombreuses études ont démontré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragies. L'administration concomitante de PRO-DICLOFENAC et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Il est possible que les saignements soient plus fréquents ou abondants malgré la surveillance du RIN pendant le traitement.

**Effets antiplaquettaires :** Les AINS inhibent l'agrégation des plaquettes et il a été prouvé qu'ils prolongent la durée du temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction des plaquettes est quantitativement moindre ou de plus courte durée et est réversible.

L'efficacité du PRO-DICLOFENAC et d'autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'a pas été démontrée et c'est pourquoi ils ne devraient PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies cardiovasculaires thrombo-emboliques. Les thérapies antiplaquettaires (p. ex. AAS) ne devraient PAS être discontinuées.

Certaines données suggèrent que l'utilisation des AINS avec l'AAS peut significativement atténuer les effets de protection cardiovasculaire de l'AAS (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – AAS ou autre AINS](#)).

L'administration concomitante du PRO-DICLOFENAC et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcère du tube digestif et de complications connexes.

**Dyscrasies sanguines :** Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir de graves conséquences.

L'anémie peut parfois se présenter chez les patients recevant des AINS, dont PRO-DICLOFENAC. Cela peut être attribuable à la rétention de fluides, à la perte de sang dans l'appareil gastro-intestinal ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. Les patients suivant un traitement d'AINS à long terme, dont PRO-DICLOFENAC, devraient faire vérifier leur niveau d'hémoglobine ou d'hématocrite s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie ou de perte de sang.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Comme pour tout autre AINS, incluant PRO-DICLOFENAC, une élévation mineure des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline) peut se produire jusqu'à une proportion de 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires durant le cours du traitement.

Des rapports de pharmacovigilance font état de cas d'hépatotoxicité médicamenteuse survenus au cours du premier mois et, parfois, au cours des 2 premiers mois de traitement, mais pouvant survenir à n'importe quel moment durant le traitement par le diclofénac. On a signalé dans le cadre de la pharmacovigilance des cas de réactions hépatiques graves incluant la nécrose hépatique, l'ictère, l'hépatite fulminante accompagnée ou non d'ictère et l'insuffisance hépatique. Certains des cas signalés se sont soldés par la mort ou par une greffe de foie.

Les médecins doivent surveiller périodiquement la fonction hépatique des patients traités par PRO-DICLOFENAC. Si les résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle hépatique persistent ou se détériorent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une affection hépatique font leur apparition (p. ex. nausées, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, ictère, sensibilité au quadrant supérieur droit et symptômes pseudogrippaux) ou si d'autres manifestations surviennent (p. ex. éosinophilie, associée à une éruption cutanée, etc.), le traitement par ce médicament doit être interrompu. Des effets hépatotoxiques peuvent survenir durant l'emploi du diclofénac sans qu'il y ait de symptômes prodromaux.

Afin de réduire au minimum le risque que s'aggrave une lésion hépatique entre les dosages des transaminases, les médecins doivent indiquer aux patients quels sont les signes et les

symptômes d'hépatotoxicité à surveiller ainsi que les mesures à prendre si ces signes et symptômes font leur apparition.

PRO-DICLOFENAC est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie évolutive. Si ce médicament doit être prescrit à des patients qui présentent une insuffisance hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

L'emploi de PRO-DICLOFENAC chez le patient atteint de porphyrie hépatique commande la prudence, car il peut déclencher une crise de porphyrie.

### **Immunitaire**

PRO-DICLOFENAC, comme d'autres AINS, peuvent masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

**Méningite aseptique** : Dans certains cas rares, on a observé chez des patients traités aux AINS, les symptômes de la méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation). Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux aigu disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposées à la maladie. Le médecin doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance à l'égard du développement d'une telle complication.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

**Système cardiovasculaire (hypertension)** : Durant l'emploi de PRO-DICLOFENAC, il faut mesurer la tension artérielle régulièrement.

**Hématologie** : Durant le traitement de longue durée par PRO-DICLOFENAC, il faut mesurer le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, ainsi que le nombre de leucocytes, de globules rouges et de plaquettes chez tout patient qui présente des signes et des symptômes d'anémie, de perte sanguine ou de dyscrasie sanguine.

L'administration concomitante de PRO-DICLOFENAC et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

**Fonction hépatique** : La fonction hépatique (taux des transaminases sériques, bilirubine, etc.) doit être surveillée régulièrement pendant le traitement par PRO-DICLOFENAC.

**Fonction visuelle** : Il faut examiner les yeux et la fonction visuelle périodiquement durant le traitement de longue durée par PRO-DICLOFENAC, ainsi qu'en présence de vision brouillée ou de baisse de la vue.

**Grossesse** : Si PRO-DICLOFENAC est administré à la femme enceinte pendant la deuxième moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir de la 20<sup>e</sup> semaine environ), il est

recommandé de surveiller étroitement le volume de liquide amniotique, en raison du risque de réduction du volume de ce liquide, voire d'oligohydramnios (voir [7.1 Populations particulières](#)). L'emploi de PRO-DICLOFENAC est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse.

**Rénal :** Durant l'emploi de PRO-DICLOFENAC, il faut surveiller la fonction rénale (diurèse, créatininémie, clairance de la créatinine, taux d'urée sanguine, etc.) du patient âgé ainsi que dans les cas suivants : insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s) existante, déshydratation, régime hyposodé, insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, dysfonctionnement hépatique et prise d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de cyclosporine ou de diurétiques.

Les électrolytes, y compris le potassium sérique, doivent être dosés périodiquement, surtout en présence d'affections telles que le diabète, l'insuffisance rénale, de même que chez les personnes âgées ou qui reçoivent un traitement concomitant par des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine, du tacrolimus, du triméthoprime et certains diurétiques.

### **Neurologique**

Certains patients peuvent éprouver une somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, un acouphène ou une perte d'audition, de l'insomnie ou de la dépression après avoir utilisé des AINS, comme PRO-DICLOFENAC. Si ces effets indésirables se manifestent, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent une vigilance.

### **Ophthalmologique**

Certains patients ont signalé une vision floue ou réduite après avoir utilisé des AINS; cet effet peut être réversible à l'arrêt du traitement. Si de tels symptômes se produisent, l'utilisation de PRO-DICLOFENAC devrait être discontinuée et un examen ophtalmologique devrait être réalisé. L'examen ophtalmologique devrait être effectué régulièrement chez les patients recevant PRO-DICLOFENAC pendant une durée prolongée.

Chez le patient qui reçoit PRO-DICLOFENAC, l'exposition au soleil peut entraîner des réactions de photosensibilité et des troubles visuels. Il faut conseiller au patient de consulter son médecin s'il a de telles réactions.

### **Considérations péri-opératoires**

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

### **Psychiatrique**

(Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

## Rénal

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

Il faut évaluer la fonction rénale périodiquement durant le traitement de longue durée (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE- Populations particulières et états pathologiques – Insuffisance rénale](#)).

On a observé une insuffisance rénale due aux AINS chez des patients atteints d'affections prérenales menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Chez ces personnes, les prostaglandines du rein contribuent à la préservation de l'irrigation rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'administration d'un AINS peut donc causer une réduction de la synthèse des prostaglandines et une altération de la fonction rénale. Les patients les plus exposés à ce genre de réaction sont ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), qui sont déshydratés, qui suivent un régime hyposodé ou qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou un dysfonctionnement hépatique, qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou des diurétiques, de même que les personnes âgées. On a signalé une insuffisance rénale grave ou menaçant la vie chez des patients dont la fonction rénale était normale ou altérée après un traitement de courte durée par les AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant les périodes de plus grand stress (p. ex. déshydratation due à une gastroentérite). L'interruption du traitement aux AINS est habituellement suivie du retour à l'état antérieur au traitement.

La prudence est de mise lorsque l'on amorce un traitement par un AINS, tel que PRO-DICLOFENAC, chez des patients considérablement déshydratés. Il est conseillé de réhydrater d'abord le patient avant de commencer le traitement. La prudence est donc également recommandée chez les patients souffrant d'une affection rénale préexistante

(voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et tests de laboratoire – Rénal](#)).

**Affection rénale à un stade avancé :** (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#))

**Équilibre hydroélectrolytique :** L'emploi d'AINS tels que PRO-DICLOFENAC peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose, qui peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et en conséquence, une augmentation de la pression artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. La prudence est donc recommandée lorsque l'on prescrit du PRO-DICLOFENAC à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque affaiblie, qui font de l'hypertension, qui sont âgés ou qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à une

rétenion aqueuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire](#)).

L'utilisation d'AINS comme PRO-DICLOFENAC peut faire augmenter le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés chez les patients qui reçoivent des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2, de la cyclosporine, du tacrolimus, du triméthoprime ou certains diurétiques dans le cadre d'un traitement concomitant. Les électrolytes devraient être surveillés régulièrement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament](#)).

### **Respiratoire**

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

**Asthme préexistant** : En présence d'asthme, de rhinite allergique saisonnière, d'enflure de la muqueuse nasale (p. ex. polypes nasaux), de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou d'infection chronique des voies respiratoires (surtout accompagnée de symptômes de type rhinite allergique), les réactions aux AINS telles que l'exacerbation de l'asthme (aussi appelée intolérance aux analgésiques et asthme lié aux analgésiques), l'œdème angioneurotique ou l'urticaire sont plus fréquentes. Il est donc recommandé de prendre des précautions particulières chez le patient atteint de tels troubles (se tenir prêt à prodiguer des soins d'urgence). Il en va de même pour le patient atteint d'allergies à d'autres substances se manifestant par des réactions cutanées, un prurit ou de l'urticaire.

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

- Fertilité

L'utilisation de PRO-DICLOFENAC, comme avec tout autre médicament qui inhibe la synthèse de la cyclooxygénase et des prostaglandines, peut entraver la fertilité et n'est pas recommandée pour les femmes tentant de concevoir. Par conséquent, il est recommandé d'envisager l'interruption du traitement par PRO-DICLOFENAC chez les femmes ayant des difficultés de conception ou qui font l'objet d'une investigation pour cause d'infertilité.

### **Sensibilité/résistance**

**Réactions anaphylactoïdes** : Comme pour tous les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez certains patients n'ayant jamais été exposés au PRO-DICLOFENAC. Au cours de l'expérience de post-commercialisation, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients recevant PRO-DICLOFENAC. PRO-DICLOFENAC ne devrait PAS être administré à des

patients atteints de la triade AAS. Ce syndrome s'observe typiquement chez des patients asthmatiques qui souffrent de rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou qui manifestent des bronchospasmes graves et potentiellement mortels après avoir pris de l'AAS ou un autre AINS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

*Intolérance à l'AAS* : PRO-DICLOFENAC NE devrait PAS être administré aux patients présentant le syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhino-sinusite, urticaire ou l'œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème angioneurotique, la rhinite ou autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. En outre, les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

*Sensibilité croisée* : Les patients qui sont sensibles à un AINS peuvent également être sensibles à un autre AINS.

*Réactions cutanées graves* : (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau](#)).

## **Peau**

***Réactions cutanées graves*** : L'utilisation de certains AINS offerts sur le marché, tels que PRO-DICLOFENAC, a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, mortelles ou menaçant le pronostic vital, dont les suivantes :

- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS);
- syndrome de Stevens-Johnson;
- nécrolyse épidermique toxique;
- dermatite exfoliatrice;
- érythème polymorphe.

Le risque de telles manifestations semble plus élevé au début du traitement; dans la majorité des cas, la réaction cutanée s'est produite au cours du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'on interrompt l'administration de l'agent causal et que l'on instaure un traitement approprié. On doit informer les patients de cesser de prendre leur AINS dès l'apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et de consulter leur médecin sur-le-champ, afin que celui-ci évalue la réaction et leur indique les mesures à prendre, y compris les autres traitements qu'ils devront peut-être interrompre.

Le DRESS se caractérise généralement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, une éruption cutanée, une adénopathie et/ou une enflure du visage. Les autres manifestations cliniques possibles sont l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite et la

myosite. Ce syndrome ressemble parfois à une infection virale aiguë, et s'accompagne souvent d'éosinophilie. Or, puisque sa présentation varie fortement d'un cas à l'autre, il peut toucher des organes, appareils ou systèmes non mentionnés ici. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre et l'adénopathie, peuvent survenir en l'absence d'éruption cutanée.

L'emploi de PRO-DICLOFENAC peut entraîner une photosensibilité aux rayons solaires ou UV se manifestant par des symptômes tels qu'un coup de soleil, une éruption cutanée, des cloques, un prurit, un érythème et une décoloration de la peau.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

**PRO-DICLOFENAC est CONTRE-INDIQUÉS pour une utilisation pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de parturition prolongée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Il est recommandé de prescrire PRO-DICLOFENAC avec prudence pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, en particulier pendant la deuxième moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir de la 20<sup>e</sup> semaine environ), en raison du risque de dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et, dans certains cas, une atteinte ou une insuffisance rénale néonatale.**

**PRO-DICLOFENAC ne doit pas être utilisés pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, à moins que les bienfaits attendus pour la mère ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.**

Des rapports d'études et de pharmacovigilance font état de cas de dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et, dans certains cas, une atteinte ou une insuffisance rénale néonatale chez des enfants dont la mère avait reçu des AINS (dont le diclofénac) après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse environ ou plus tard encore. Il a été établi que les AINS causent une diminution considérable de la production d'urine par le fœtus, qui précède la réduction du volume de liquide amniotique. Un petit nombre de rapports de cas font également état d'un dysfonctionnement rénal néonatal et d'une atteinte rénale sans oligohydramnios chez des enfants dont la mère avait reçu des AINS; dans certains de ces cas, l'atteinte rénale était irréversible même après l'abandon des AINS.

Ces événements indésirables se produisent après plusieurs jours ou semaines de traitement en moyenne, mais de rares cas d'oligohydramnios ont été rapportés 48 heures seulement après le début du traitement par un AINS. Les complications d'un oligohydramnios de longue durée peuvent inclure la contracture des membres et le retard de maturation des poumons, entre autres. Certains cas de dysfonctionnement rénal néonatal rapportés après la commercialisation ont exigé des interventions effractives comme l'exsanguinotransfusion et la dialyse.

Si, après avoir soigneusement pesé le pour et le contre, on juge que l'emploi des AINS est nécessaire à n'importe quel moment à partir de la deuxième moitié du deuxième trimestre de la grossesse (à partir de la 20<sup>e</sup> semaine environ), il faut administrer la plus faible dose efficace de ces agents sur la plus courte période possible. Il est également recommandé d'envisager la surveillance échographique du volume de liquide amniotique si PRO-DICLOFENAC est pris pendant plus de 48 heures et, en présence d'oligohydramnios, d'abandonner cet agent pour assurer le suivi médical approprié.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer de façon indésirable la grossesse et le développement embryo-fœtal. Les données des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (comme les AINS) durant les premiers mois de la grossesse.

Chez les animaux, il a été observé que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoque une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryo-fœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations, dont des malformations cardiovasculaires, ont été signalées chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogénèse.

Le diclofénac sodique traverse facilement la barrière placentaire.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

PRO-DICLOFENAC sont contre-indiqués chez les femmes qui allaitent. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 16 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Les patients de plus de 65 ans (appelés personnes âgées ou patients âgés dans le présent document) et les patients fragiles ou affaiblis sont plus exposés à divers effets indésirables liés aux AINS; la fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose administrée et la durée du traitement. De plus, ces patients sont plus vulnérables aux ulcères et aux hémorragies. La plupart des complications mortelles liées aux accidents digestifs touchent ce type de patient. Les patients âgés sont également plus exposés aux lésions œsophagiennes basses, dont l'ulcère ou l'hémorragie.

Chez ce type de patient, il faut envisager l'administration d'une dose de départ plus faible que la dose habituellement recommandée, corriger la dose au besoin et assurer une surveillance

étroite, en particulier chez les patients âgés affaiblis ou de faible poids.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Bien que l'emploi de PRO-DICLOFENAC n'ait pas entraîné tous les effets indésirables mentionnés plus loin, on s'attend que ces effets soient du même type que ceux qui sont survenus durant l'emploi de Diclofénac Potassique, car l'anion organique actif qui atteint la circulation est le même pour ces 2 types de produits.

Les effets indésirables le plus souvent liés à l'emploi du diclofénac touchent le tube digestif, la peau, le SNC et le foie. Sur le plan gastro-intestinal, les réactions les plus graves sont les ulcérations et les saignements, tandis que sur le plan dermatologique, l'érythème polymorphe (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell), quoique rare, constitue la réaction la plus grave. À l'occasion, certaines réactions ont entraîné la mort, en particulier chez les personnes âgées.

La présente section résume les données sur les effets indésirables tirées des essais cliniques, des rapports d'enquête et de la pharmacovigilance ayant porté sur le diclofénac potassique et le diclofénac sodique.

Catégories de fréquence :

Très fréquents :  $\geq 10\%$

Fréquents :  $\geq 1\%$  et  $< 10\%$

Peu fréquents :  $\geq 0,01\%$  et  $< 1\%$

Très rares :  $< 0,01\%$ , incluant les cas isolés.

**Tableau 2 Effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1\%$ )**

<b>Appareil gastro- intestinal</b>	Très fréquents	nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, crampes abdominales, flatulence, perte d'appétit
<b>Système nerveux</b>	Fréquents	étourdissements, céphalées
<b>Foie</b>	Fréquents	augmentation ( $\geq 3$ fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques (SGOT ou ASAT, SGPT ou ALAT)
<b>Peau et annexes cutanées</b>	Fréquents	éruption cutanée, prurit
<b>Oreille et labyrinthe</b>	Fréquents	vertige

**Tableau 3 Effets indésirables moins fréquents ( $< 1\%$ )**

<b>Appareil gastro- intestinal</b>	Peu fréquents	gastrite, saignements digestifs, diarrhée sanglante, méléna, hématomène, ulcérations
------------------------------------	---------------	--

	Très rares	gastrique et intestinale (compliquées ou non de saignements ou de perforation troubles intestinaux bas (incluant rectocolite hémorragique et exacerbation de la maladie de Crohn), trouble intestinal de type diaphragmatique, hyperacidité, stomatite, glossite, langue saburrale, lésions œsophagiennes, constipation, pancréatite
<b>Système nerveux</b>	Peu fréquents Très rares	somnolence, malaises, manque de concentration, fatigue troubles sensoriels, dont paresthésie, altération de la mémoire, convulsions, anxiété, tremblements, méningite aseptique, accident vasculaire cérébral (incluant accident ischémique transitoire et hémorragie cérébrale), dysgueusie
<b>Yeux</b>	Très rares	déficience visuelle (vue brouillée, diplopie)
<b>Oreille et labyrinthe</b>	Très rares	troubles de l'ouïe, acouphène
<b>Cœur</b>	Peu fréquents	infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, angine, arythmies, douleur thoracique
<b>Système vasculaire</b>	Très rares	hypertension, vascularite
<b>Peau et annexes cutanées</b>	Peu fréquents Très rares	Urticaire  syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), érythrodermie (dermatite exfoliative), alopecie, photosensibilité, purpura, purpura d'Henoch-Schönlein
<b>Reins et voies urinaires</b>	Peu fréquents Très rares	œdème (facial, généralisé ou périphérique)  atteinte rénale aiguë (insuffisance rénale aiguë), syndrome néphrotique, anomalies urinaires (p. ex. hématurie et protéinurie), néphrite tubulo-interstitielle, nécrose médullaire rénale
<b>Système hématologique</b>	Très rares	thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, anémie aplasique, anémie secondaire aux saignements digestifs
<b>Foie</b>	Peu fréquents  Très rares	troubles de la fonction hépatique, dont hépatite, nécrose hépatique, insuffisance hépatique, ictère hépatite fulminante  hépatite fulminante
<b>Système immunitaire</b>	Peu fréquents	réactions d'hypersensibilité anaphylactiques/réactions anaphylactoïdes généralisées (incluant hypotension et choc)

	Très rares	œdème de Quincke (incluant œdème facial)
<b>Troubles psychiatriques</b>	Très rares	désorientation, dépression, insomnie, cauchemars, irritabilité, trouble psychotique
<b>Appareil respiratoire</b>	Peu fréquents	asthme (incluant dyspnée)
	Très rares	pneumopathie inflammatoire

## 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les données cliniques pour les indications pour lesquelles le médicament a été initialement approuvé ne sont pas disponibles.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

**Hépatiques** : Réactions hépatiques graves, y compris nécrose hépatique, hépatite fulminante avec ou sans ictère, et insuffisance hépatique, certaines s'étant soldées par la mort ou une greffe de foie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

**Système cardiovasculaire** : Réactions graves, y compris infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, angine, arythmies, douleur thoracique.

Des méta-analyses et des données pharmaco-épidémiologiques indiquent que le diclofénac est associé à un risque accru d'événements athérotrombotiques, en particulier lorsqu'il est administré à forte dose (voir [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

**Troubles gastro-intestinaux** : sténose gastro-intestinale, perforation pouvant causer une péritonite et colite ischémique (parfois mortelles), fuite anastomotique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Gastro-intestinal](#)).

**Troubles immunitaires et hypersensibilité** : syndrome de Kounis (réaction allergique grave qui peut causer un infarctus du myocarde).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

**Effet d'autres médicaments sur la biotransformation du diclofénac** : La prescription du diclofénac avec des inhibiteurs de la CYP2C9 pourrait se traduire par une augmentation significative des concentrations plasmatiques de pointe du diclofénac et de l'exposition à cet agent. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée portant sur les interactions médicamenteuses entre diclofénac sodique (comprimés libération retardée) et les inducteurs de la CYP2C9, on ne peut exclure la possibilité d'une diminution de l'efficacité du diclofénac résultant de l'administration concomitante d'un inducteur de la CYP2C9. Un réglage posologique pourrait être nécessaire.

**Médicaments reconnus pour causer de l'hyperkaliémie :** Le traitement concomitant par des diurétiques d'épargne potassique, la cyclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des adrénolytiques peut être associé à une hausse du taux sérique de potassium, lequel doit donc faire l'objet d'une surveillance fréquente (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal – Équilibre hydro-électrolytique](#)).

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

**Tableau 4 Interactions médicamenteuses possibles établies**

Diclofénac sodique (comprimés libération retardée)	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	Essais cliniques contrôlés	L'administration concomitante d'acétaminophène et d'AINS peut accroître le risque d'effets indésirables rénaux.	
AAS ou autre AINS	Essais cliniques contrôlés	<p>L'utilisation concomitante de PRO-DICLOFENAC et de tout autre AINS, y compris ceux qui sont offerts sans ordonnance (p. ex. AAS et ibuprofène) dans un but analgésique et/ou antiinflammatoire N'EST PAS conseillée en raison de l'absence de données étayant les avantages synergiques et du risque additionnel d'effets indésirables.</p> <p>L'emploi d'AAS à faible dose dans un but cardioprotecteur fait exception, quand un autre AINS est utilisé à des fins analgésiques ou anti-inflammatoires, mais il ne faut pas oublier que ce type d'association d'AINS entraîne des effets indésirables additionnels.</p> <p>Certains AINS (p. ex. ibuprofène) peuvent nuire aux effets antiplaquettaires de l'AAS à faible</p>	<p>PRO-DICLOFENAC ne doit pas être administrés avec le diclofénac potassique, car l'anion organique actif qui atteint la circulation sanguine est le même pour ces 2 types de produits.</p> <p>L'administration concomitante de PRO-DICLOFENAC et d'autres AINS ou de corticostéroïdes par voie générale peut entraîner l'augmentation de la fréquence des effets indésirables d'ordre digestif.</p>

Diclofénac sodique (comprimés libération retardée)	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		dose, parce qu'ils font concurrence à l'AAS pour ce qui est de l'accès au site actif de la cyclooxygénase de type 1.	
Alcool		La prise concomitante d'alcool et d'AINS peut accroître le risque d'effets indésirables d'ordre digestif, notamment l'ulcération et l'hémorragie.	
Antiacides		L'administration concomitante d'antiacides et d'AINS peut modifier la vitesse d'absorption des AINS, mais est généralement sans effet sur le degré d'absorption de ces agents.	
Anticoagulants		De nombreuses études ont démontré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragies.	<p>L'administration concomitante de PRO-DICLOFENAC et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).</p> <p>Il est possible que les saignements soient plus fréquents ou abondants malgré la surveillance du RIN pendant le traitement. (Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologique – Anti-coagulants</a>).</p>
Antihypertenseurs		<p>Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).</p> <p>Les combinaisons d'IECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La pression artérielle et la fonction</p>	Il faut donc administrer ces associations de médicaments avec prudence, surtout aux personnes âgées (voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et</a>

Diclofénac sodique (comprimés libération retardée)	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		rénale (y compris les électrolytes) devraient être étroitement surveillées dans ces cas, car il peut arriver que la pression artérielle augmente de façon marquée (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal</a> ).	<a href="#">tests de laboratoire</a> ).
Antiplaquettaires (y compris AAS)		Le risque d'hémorragie est accru en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire, lorsque des antiplaquettaires sont associés à des AINS tels que PRO-DICLOFENAC (voir la section <a href="#">7 Mises en garde et précautions – Hématologie – Effets antiplaquettaires</a> ).	L'administration concomitante de PRO-DICLOFENAC et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcère du tube digestif et de complication connexe.
Cyclosporine		La néphrotoxicité de la cyclosporine peut augmenter en raison des effets des AINS sur les prostaglandines rénales.	Le patient qui prend de la cyclosporine doit recevoir le diclofénac en doses plus faibles que les doses habituellement prescrites.
Inducteurs de la CYP2C9		La prudence s'impose lorsque l'on prescrit PRO-DICLOFENAC en concomitance avec des inducteurs de la CYP2C9 (comme la rifampine), car cela peut se traduire par une baisse significative des concentrations plasmatiques du diclofénac et de l'exposition à cet agent.	Un réglage posologique pourrait être nécessaire.
Inhibiteurs de la CYP2C9		La prudence s'impose lorsque l'on prescrit PRO-DICLOFENAC en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP2C9 (comme le voriconazole ou la sulfinpyrazone), car cela peut se traduire par une augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales de diclofénac et de l'exposition à cet agent.	Un réglage posologique pourrait être nécessaire.
Digoxine		PRO-DICLOFENAC peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine.	Un réglage posologique pourrait être nécessaire. Le dosage sérique de la

Diclofénac sodique (comprimés libération retardée)	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			digoxine est recommandé.
Diurétiques		Les résultats d'études cliniques et de la pharmacovigilance ont indiqué que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal</a> ).	L'emploi concomitant de diurétiques d'épargne potassique peut entraîner l'augmentation de la kaliémie, qu'il faut donc surveiller (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et test de laboratoire – Rénal</a> ).
Glucocorticoïdes		Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables au niveau de l'appareil digestif, tels que des ulcères et des hémorragies, plus particulièrement chez les personnes de 65 ans et plus.	
Lithium		La surveillance des concentrations plasmatiques de lithium est conseillée au début et à la fin d'un traitement par les AINS, car ces concentrations peuvent augmenter.	Le réglage de la dose du lithium peut se révéler nécessaire.
Méthotrexate		L'administration d'AINS, incluant PRO-DICLOFENAC, moins de 24 heures avant ou après l'emploi du méthotrexate commande la prudence, parce que la concentration sanguine de méthotrexate peut augmenter et entraîner des manifestations de toxicité.	
Contraceptifs oraux		On ne dispose d'aucune donnée relative aux interactions médicamenteuses portant sur l'administration concomitante de PRO-DICLOFENAC et de contraceptifs oraux.	
Hypoglycémiant	Études	Aucune potentialisation des effets des	La surveillance de la

Diclofénac sodique (comprimés libération retardée)	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
oraux	pharmacodynamiques	hypoglycémiant n'a été mise en évidence durant les études pharmacodynamiques lorsque ces agents ont été administrés avec du diclofénac; toutefois des cas isolés d'hypoglycémie et d'hyperglycémie exigeant le réglage de la dose d'hypoglycémiant ont été rapportés durant l'emploi du diclofénac. Des cas d'acidose métabolique ont également été signalés lors de l'administration concomitante de diclofénac et de metformine, particulièrement en présence d'insuffisance rénale.	glycémie est recommandée par mesure de précaution durant l'emploi simultané d'hypoglycémiant et de diclofénac.  La prudence s'impose lors de l'administration simultanée de DICLOFENAC et de metformine.
Phénytoïne		Une augmentation de l'exposition à la phénytoïne est attendue.	Durant l'emploi concomitant de phénytoïne et de PRO-DICLOFENAC, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne
Probénécide;		Le probénécide peut causer une diminution de l'excrétion des AINS, donc une hausse de leur concentration sérique pouvant entraîner une augmentation de l'efficacité et/ou du risque de manifestations de toxicité des AINS.	On doit surveiller étroitement le patient qui reçoit un AINS et du probénécide afin de s'assurer qu'il n'y a pas lieu de modifier les doses.
Antibiotiques de la classe des quinolones		On a signalé des cas isolés de convulsions qui auraient pu être dus à l'administration concomitante de quinolones et d'AINS.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)		L'administration concomitante d'AINS, incluant PRO-DICLOFENAC, et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie gastrointestinales (voir L'administration concomitante d'AINS, incluant PRO-DICLOFENAC, et d'ISRS peut augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie	

Diclofénac sodique (comprimés libération retardée)	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		gastrointestinales (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Gastro-intestinal</a> ).	
Sulfinpyrazone		La prudence s'impose lorsqu'on prescrit en concomitance de PRO-DICLOFENAC avec des inhibiteurs de la CYP2C9 (tels que la sulfinpyrazone), car cela peut se traduire par une augmentation significative des concentrations plasmatiques de pointe du diclofénac et de l'exposition à cet agent.	Un réglage posologique pourrait être nécessaire.
Tacrolimus		La néphrotoxicité du tacrolimus peut augmenter en raison des effets des AINS sur les prostaglandines rénales.	Le patient qui prend du tacrolimus doit donc recevoir le diclofénac en doses plus faibles que les doses habituellement prescrites.
Voriconazole		La prudence s'impose lorsqu'on prescrit en concomitance PRO-DICLOFENAC avec des inhibiteurs de la CYP2C9 (tels que le voriconazole), car cela peut se traduire par une augmentation significative des concentrations plasmatiques de pointe du diclofénac et de l'exposition à cet agent.	Un réglage posologique pourrait être nécessaire.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

L'existence d'interactions entre le diclofénac et les aliments n'a pas été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'existence d'interactions entre le diclofénac et les plantes médicinales n'a pas été établie.

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Le diclofénac entraîne l'allongement du temps d'agrégation plaquettaire, mais ne modifie pas le temps de saignement, le temps de thrombine, le fibrinogène plasmatique ni les facteurs V, VII, VIII, IX, X, XI et XII. Des changements statistiquement significatifs des temps de Quick et de

céphaline ont été observés chez des volontaires en bonne santé. Cependant, ces changements étaient en moyenne inférieurs à 1 seconde dans les 2 cas, et il est peu probable qu'ils aient une portée clinique.

Si les anomalies décelées grâce aux tests de la fonction rénale ou hépatique, ou aux analyses hématologiques, persistent ou s'aggravent, il faut en assurer un suivi étroit, parce qu'elles peuvent être liées au traitement.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le diclofénac sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Son mode d'action n'est pas entièrement connu, mais on sait que le diclofénac n'agit pas sur l'axe hypophysosurrénalien. Le diclofénac sodique inhibe la synthèse des prostaglandines en s'opposant à l'action des synthétases des prostaglandines. Cet effet inhibiteur pourrait expliquer en partie son mode d'action.

### **10.2 Pharmacodynamie**

Les effets de PRO-DICLOFENAC reposent en grande partie sur l'inhibition des cyclooxygénases de types 1 et 2 (COX-1 et COX-2). Ces enzymes présentes partout dans l'organisme participent à la production des prostaglandines, qui sont d'importants médiateurs de la douleur, de la fièvre et des réactions d'adaptation et de protection de nombreux organes et tissus (enflammés).

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

Chez l'humain, le diclofénac sodique est rapidement et presque entièrement absorbé et distribué dans le sang, le foie et les reins. Les concentrations plasmatiques sont directement proportionnelles à la dose administrée. Il n'y a pas d'accumulation, dans la mesure où on respecte les intervalles d'administration recommandés.

L'enrobage entérosoluble des comprimés à 50 mg peut retarder l'absorption du médicament. L'absorption est plus rapide quand le médicament est pris à jeun ( $T = 2,5$  heures) plutôt qu'avec un repas ( $T_{\max} = 6$  heures), mais, dans les 2 cas, la biodisponibilité reste la même. En moyenne, la concentration plasmatique maximale moyenne de 1,5 mcg/mL (5 mcmol/L) est atteinte 2 heures après l'ingestion d'un comprimé entérosoluble à 50 mg.

#### **Distribution**

Le diclofénac sodique se lie dans une forte proportion (99 %) à l'albumine sérique. Le volume apparent de distribution est de 0,12 à 0,17 L/kg. D'après les résultats d'études menées chez des

patients arthritiques atteints d'épanchements articulaires, le diclofénac administré en dose unique (par voie orale ou intramusculaire) se distribue dans le liquide synovial, où le  $T_{max}$  est plus long de 2 à 4 heures que dans le plasma. Dans les 4 à 6 heures qui suivent l'administration, la concentration du médicament dans le liquide synovial dépasse la concentration plasmatique, et elle peut demeurer plus élevée que celle-ci pendant une période allant jusqu'à 12 heures. La demi-vie d'élimination est au moins 3 fois longue dans le liquide synovial que dans le plasma.

De faibles concentrations de diclofénac (100 ng/mL) ont été décelées dans le lait maternel chez une mère qui allaitait. La quantité estimée de diclofénac ingéré par le nourrisson allaité est équivalente à une dose de 0,03 mg/kg/jour (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## Métabolisme

Le diclofénac subit une ou plusieurs hydroxylations et méthoxylations, produisant les dérivés 3'-, 4'- et 5-hydroxylés, 4'-5-hydroxylé et 3'-hydroxy-4'-méthoxylé du diclofénac. Ces métabolites phénoliques sont pour la plupart inactifs et, tout comme la molécule mère, sont principalement transformés en composés glucuroconjugés.

## Élimination

La clairance plasmatique du diclofénac est de  $263 \pm 56$  mL/min. Après l'administration de diclofénac par voie orale, la demi-vie terminale moyenne est de 1,8 heure dans le plasma. Chez l'être humain, environ 60 % du médicament et de ses métabolites sont éliminés dans les urines. Le reste est éliminé par voie biliaire, dans les fèces. Plus de 90 % de la dose administrée par voie orale se retrouvent dans les produits d'élimination dans les 72 heures. Environ 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines.

## Populations et états pathologiques particuliers

**Insuffisance rénale :** En présence d'insuffisance rénale, le comportement cinétique observé après une prise unique ne permet pas de conclure que la substance active s'accumule sous forme inchangée durant l'emploi du produit suivant l'horaire d'administration habituel. En présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min, on évalue que la concentration plasmatique des métabolites hydroxylés est environ 4 fois plus élevée à l'état d'équilibre que chez le sujet sain. Cependant, les métabolites finissent par être éliminés dans la bile. Bien que la substance pharmacologiquement active ne semble pas s'accumuler, il est recommandé d'administrer PRO-DICLOFENAC avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale (p. ex. DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal](#)). PRO-DICLOFENAC sont contre-indiqués en présence de détérioration grave ou évolutive de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min [0,5 mL/s]) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Insuffisance hépatique :** D'après une étude portant sur 10 patients atteints de troubles de la fonction hépatique (hépatite chronique et cirrhose non décompensée) auxquels on a

administré une dose unique de 100 mg de diclofénac sodique par voie orale, le comportement cinétique et la biotransformation du diclofénac sodique étaient semblables à ceux qu'on observe chez des patients exempts de trouble hépatique.

**Enfants :** L'emploi de PRO-DICLOFENAC est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 16 ans (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Personnes âgées :** L'absorption, la biotransformation et l'excrétion de PRO-DICLOFENAC ne semblent pas différer significativement chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Entreposer à la température ambiante de 15 °C à 30 °C. Protéger de l'humidité.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

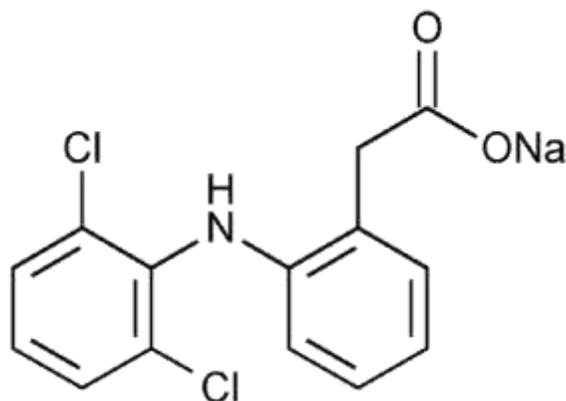
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Diclofénac sodique

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ ; 318,1 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à blanchâtre ayant un goût salé et amer.

*Solubilité* : 2 % du diclofénac sodique se dissolvent dans l'eau (pH de 7,7). Cette substance est pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses acides.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

Les données cliniques d'essais pour les indications pour lesquelles le médicament a été initialement approuvé ne sont pas disponibles.

## 14.2 Résultats de l'étude

Les essais cliniques avec répartition aléatoire portant sur PRO-DICLOFENAC n'étaient PAS conçus pour permettre la détection de différences quant aux effets indésirables cardiovasculaires durant le traitement prolongé.

Toutefois, les résultats de vastes études observationnelles menées dans la population, de méta-analyses et de revues systématiques portent à croire que l'emploi du diclofénac est associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires de nature thrombotique, incluant l'infarctus du myocarde et l'accident ischémique cérébral. Les résultats de certaines études suggèrent que le risque cardiovasculaire est lié à la dose et à la durée de l'exposition au diclofénac, et que les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire s'exposent à des risques plus importants.

Des méta-analyses de nombreux essais cliniques avec répartition aléatoire démontrent que le diclofénac est associé à un risque accru d'AVC, de décès d'origine cardiovasculaire et de décès toutes causes confondues par rapport au placebo. Des données indiquent également que ce médicament pourrait être associé à un risque d'événements cardiovasculaires de nature thrombotique plus élevé que celui auquel sont associés les autres AINS, en particulier lorsqu'il est administré à forte dose (150 mg par jour).

*Les renseignements qui suivent ont étayé la demande d'homologation originale et ses modifications subséquentes. Les études citées ont été menées conformément aux normes et aux règlements en vigueur au moment de leur tenue.*

## 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité a été menée auprès de volontaires humains sains. La vitesse et le taux d'absorption ont été mesurés et comparés après administration par voie orale d'une dose unique de 25 mg de Diclofenac (Diclofénac sodique) et de VOLTAREN à 25 mg en comprimés entérosolubles. Voici le résumé des résultats obtenus :

**Tableau 5 : Données de biodisponibilité comparative pour les comprimés entérosolubles**

	<b>VOLTAREN 25 mg</b>	<b>DICLOFENAC 25 mg</b>	<b>Différence (%)</b>
ASC <sub>0-12</sub> (ng.hr/ml)	1 357,87	1 338,55	-1,4
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1 220,29	1 236,58	+1,3
T <sub>max</sub> (h)	1,16	1,34	+15,5
t <sub>1/2</sub> (h)	1,1	1,0	-9,1

## **Comprimés libération retardée**

L'innocuité et l'efficacité de diclofénac sodique en comprimés à libération retardée dans le traitement des affections rhumatismales ont été étudiées dans le cadre d'études cliniques contrôlées de courte durée et de longue durée (3 mois) suivies de volets de prolongation contrôlés et non contrôlés. La majorité des essais comparatifs ont été menés à double insu et ont comporté des comparaisons avec un placebo ou l'indométacine à l'intérieur de mêmes groupes ou entre groupes. L'AAS, l'ibuprofène, la phénylbutazone et l'acétaminophène ont également servi d'agents de comparaison.

Quand diclofénac sodique en comprimés à libération retardée a été homologué, son innocuité et son efficacité dans le soulagement des signes et des symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde (PR) avaient été mises au jour dans le cadre d'essais cliniques comparatifs prospectifs de courte durée portant sur 105 patients atteints d'arthrose et 654 patients souffrant de PR. Les agents de comparaison employés durant ces essais comprenaient l'indométacine, l'AAS, l'acétaminophène et l'ibuprofène.

Plusieurs des essais de longue durée à double insu visant à comparer l'administration 3 fois par jour de diclofénac sodique en comprimés à libération retardée à celle de l'indométacine s'étaient étalés sur 3 mois. Les patients avaient reçu l'un ou l'autre de ces agents en doses allant de 50 à 125 mg. Chez les patients atteints de PR, on n'a pas observé de différence nette en ce qui trait à l'effet thérapeutique de ces 2 agents.

On a également comparé l'innocuité et l'efficacité de diclofénac sodique en comprimés à libération retardée et de l'indométacine dans le soulagement des signes et des symptômes de la PR dans le cadre d'essais de plus longue durée s'étalant sur 6 à 30 mois.

## **15 MICROBIOLOGIE**

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

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

Le diclofénac sodique est un dérivé de l'acide phénylacétique dont les propriétés anti-inflammatoires ont été observées dans divers modèles pharmacologiques.

*In vitro* et à des concentrations équivalentes à celles qui sont atteintes chez l'humain, le diclofénac sodique n'inhibe pas la biosynthèse du protéoglycane dans le cartilage.

### **Activité anti-inflammatoire chez le rat**

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée par mesure de l'inhibition de l'œdème de la patte (provoqué par une solution de carragénine ou une suspension de kaolin) et de la réduction de l'arthrite provoquée par un adjuvant (adjuvant de Freund).

Préparation	Inhibition de l'œdème provoqué	
		Carragénine DE <sub>50</sub> (mg/kg) voie orale*
Diclofénac sodique	2,1	1,2

\* Dose efficace moyenne (ED50) calculée par interpolation graphique à partir d'au moins 3 doses.

### Inhibition des prostaglandines

Il existe une étroite corrélation entre certaines réactions fébriles et l'augmentation du taux des prostaglandines dans le cerveau. Le diclofénac (0,5 mcg/mL) entraîne une diminution de la formation des prostaglandines E2 parallèle à son action antipyrétique, sans causer d'hypothermie chez l'animal afebrile. En ce qui a trait à la synthèse *in vitro* des prostaglandines, la concentration inhibitrice moyenne (CI50) est de 1,6 µM/L.

### Adhésivité plaquettaire

Chez le lapin, l'administration d'une dose de 15 mcg/mL de diclofénac réduit de 50 % l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène. La même dose exerce un effet semblable sur l'adhésion provoquée par l'ADP. Administré par gavage à la dose de 10 mg/kg, le diclofénac protège le lapin de l'action létale de la thrombokine, sans occasionner d'effet délétère.

### Tolérance digestive

Chez le rat, l'administration de 17 mg/kg de diclofénac sodique par voie orale a entraîné une perte sanguine de 150 mL durant une période de 72 heures, comme l'administration d'érythrocytes marqués au Cr51 a permis de le mesurer.

### Toxicologie générale :

#### Toxicité aiguë

Espèces	Voie d'administration	DL50 (mg/kg)	Intervalle de confiance de 95 % (mg/kg)
Souris	orale	389	197 à 595
	i.v.	133	126 à 140
Rat	orale	173	133 à 213
	i.v.	106	80 à 132
Cobaye	orale	1 110	950 à 1 270
	i.v.	127	123 à 132
Lapin	orale	194	151 à 259

La bradycardie et les convulsions figuraient parmi les symptômes.

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

### Toxicité chronique

ESPÈCES	DURÉE D'ADMINISTRATION	DOSE QUOTIDIENNE (mg/kg, voie orale)		
		Aucun signe d'intoxication	Signes réversibles de toxicité, surtout digestive	Dose létale minimale
Rat	3 mois	2	-	6
	6 mois	1	2	4
	98 semaines	0,25	-	1
Chien	3 mois	-	0,5	2
Singe rhésus	6 mois	-	5 à 15	75
Babouin	12 mois	-	5	10

On a administré du diclofénac sodique à des rats mâles et femelles à raison de 0,25, 1,0 et 2,0 mg/kg par jour, par voie orale, pendant 59 semaines (groupe dose élevée) à 98 semaines (groupes doses intermédiaire et faible). En raison du taux élevé de mortalité lié à la dose, on a arrêté l'administration de la dose élevée après 59 semaines. Le taux élevé de mortalité était dû à des ulcérations graves du tractus gastro-intestinal (proportionnelles à la dose) accompagnées d'ulcères perforés conduisant à une péritonite et à ses séquelles. L'augmentation du poids et la consommation de nourriture étaient semblables dans les groupes traités et le groupe témoin. Dans les groupes qui recevaient la dose élevée et la dose intermédiaire, les examens hématologiques ont révélé une leucocytose neutrophile et de l'anémie, plus particulièrement chez les femelles à la 52<sup>e</sup> et la 98<sup>e</sup> semaine respectivement. Les femelles tendent à développer une hypertrophie des surrénales et finissent par manifester une baisse de glucose et une hausse de la phosphatase alcaline. On a effectué des études histologiques sur le tissu des animaux témoins et des animaux recevant les doses intermédiaire et faible. On a observé les modifications suivantes liées au médicament : ulcération de la muqueuse de l'intestin grêle, lymphangiectasie, hypoplasie lymphoïde, hypoplasie des cellules plasmatiques des ganglions mésentériques, foyers d'hyperplasie hépatocytaire, atrophie de la corticosurrénale et prostatite. On n'a pas remarqué d'incidence accrue des tumeurs dans les groupes traités, par comparaison au groupe témoin.

On a administré du diclofénac sodique 1 fois par jour sous forme de capsules de gélatine à des babouins (espèce Papiou) à raison de 0, 5, 15 mg/kg (dose ramenée à 10 mg/kg le 254<sup>e</sup> jour) et de 50 mg/kg/jour (dose ramenée à 30 mg/kg le 38<sup>e</sup> jour) pendant 52 semaines. À toutes les doses administrées, le diclofénac a produit l'ulcération du tube digestif. Dans le groupe

recevant la plus faible dose, l'ulcération se limitait au côlon, mais elle touchait également l'estomac et l'intestin grêle dans les 2 autres groupes. Le poids corporel des animaux traités était inférieur à celui des animaux témoins. Une autre manifestation évidente était la constipation, accompagnée d'épisodes de diarrhée. Dans tous les groupes traités, on a observé une baisse de l'albuminémie liée à la dose. On a également observé de l'anémie et une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire dans le groupe recevant la plus forte dose. Les animaux témoins et ceux qui recevaient les doses faible et intermédiaire n'ont eu aucune lésion intestinale. La consommation de nourriture et le gain pondéral étaient dans les limites de la normale. Les paramètres hématologiques étaient comparables chez les animaux traités et témoins, et l'albuminémie est revenue près des valeurs normales.

### **Études de cancérogénicité**

Les études de carcinogénicité menées à long terme chez des rats auxquels on avait administré 2 mg/kg/jour de diclofénac sodique n'ont pas révélé d'augmentation significative de l'incidence des tumeurs. On a cependant remarqué une tendance liée à la dose des manifestations suivantes : chez les femelles – hyperplasie médullosurrénale, fibroadénomes du sein, et fibromes tissulaires sous-cutanés, et chez les mâles – adénomes à cellules C de la thyroïde. Sur le plan de l'incidence, les différences entre les divers groupes, y compris le groupe témoin, étaient légères et reflétaient la variation dans la spontanéité de ces lésions, courantes chez les rats de laboratoire âgés.

Dans une étude de 2 ans chez les souris, seuls les témoins et les animaux recevant les deux doses quotidiennes les plus faibles (0,1 et 0,3 mg/kg) ont survécu assez longtemps pour permettre d'évaluer le potentiel carcinogène. Les deux doses quotidiennes plus élevées (1 et 2 mg/kg) ont entraîné une durée de vie écourtée, en particulier chez les mâles, résultant d'une ulcération ou d'une perforation de l'intestin grêle (ou des deux), ce qui a empêché de faire une évaluation. La sensibilité connue des rongeurs aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui se traduit par un taux de mortalité élevé à des doses proches de la dose thérapeutique, est considérée comme spécifique aux rongeurs. Le diclofénac sodique n'a pas eu d'effet carcinogène chez les souris observées dans le cadre de cette étude.

### **Génotoxicité**

On a effectué des études de mutagénicité *in vitro* en utilisant des bactéries avec ou sans activité microsomique, et des cellules mammaliennes. Des études *in vivo* ont également été menées. Aucune étude n'a mis en évidence un effet mutagène produit par le diclofénac sodique.

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

**Rat :** On a administré des doses de 2 et 4 mg/kg/jour par voie orale à des rats mâles et femelles sans observer d'effet visible sur la fertilité. Les doses ont été administrées avant l'accouplement et durant les périodes d'accouplement, de gestation et de lactation. À la plus forte dose, on a observé une gestation prolongée et une dystocie. Les 2 doses ont eu des effets embryotoxiques

(faible poids à la naissance, mortalité), mais ces effets étaient minimes à la dose de 2 mg/kg/jour. La survie et la croissance étaient comparables chez les petits des animaux traités et témoins, sauf pour un léger retard de croissance dans le groupe recevant la plus forte dose.

**Souris et rat** : Des études de tératologie avec des doses orales de 2, 3, 10 et 20 mg/kg/jour n'ont révélé aucun effet tératogène chez les fœtus. Aux doses plus élevées, on a observé des effets gastro-intestinaux marqués chez les mères et une toxicité marquée chez les fœtus (poids réduit à la naissance et augmentation de la mortalité).

**Lapin** : Les femelles gravides recevant des doses orales de 5 ou 10 mg/jour durant toute la période de gestation ont présenté une augmentation des taux de résorption liés à la dose, une diminution du poids fœtal, et des anomalies du squelette. On a observé une nette embryotoxicité à la dose la plus élevée, mais aucune donnée ne vient appuyer l'existence d'un effet tératogène.

L'administration d'AINS (y compris le diclofénac) a inhibé l'ovulation chez la lapine ainsi que l'implantation et la placentation chez la rate, de même qu'entraîné la fermeture prématurée du canal artériel chez la rate gravide. Chez la rate, la toxicité maternelle du diclofénac a été associée à des dystocies, à la gestation prolongée, à la diminution de la survie fœtale et au retard de croissance intra-utérine. Les légers effets du diclofénac sur les paramètres de reproduction et sur l'accouchement, de même que le rétrécissement du canal artériel *in utero* sont des conséquences prévisibles du traitement par des agents de cette classe d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières](#)).

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. VOLTAREN<sup>MD</sup> et VOLTAREN<sup>MD</sup> SR (diclofénac sodique), suppositoires dosés à 50 mg et comprimés à libération lente dosés à 100 mg, numéro de contrôle de la présentation : 260554, monographie de produit, Novartis Pharma Canada inc., 8 juin 2022.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### **Pr PRO-DICLOFENAC**

Diclofénac sodique en comprimés à libération retardée, USP

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

#### **Mises en garde et précautions importantes**

##### **Troubles cardiovasculaires :**

- PRO-DICLOFENAC peut provoquer des problèmes cardiovasculaires comme des crises cardiaques, accident vasculaire cérébral, caillots sanguins, hypertension et insuffisance cardiaque. Ceux-ci peuvent entraîner le décès.
- Le risque de développer des problèmes cardiaques est plus élevé si vous prenez PRO-DICLOFENAC pendant des périodes prolongées et/ou à des doses plus élevées et/ou chez les personnes souffrant de cardiopathies.
- Indiquez à votre professionnel de santé si vous souffrez ou avez souffert de cardiopathies, d'hypertension ou de diabète.

##### **Troubles de l'estomac et des intestins (gastro-intestinaux) :**

- PRO-DICLOFENAC, peut provoquer des troubles de l'estomac et des intestins comme des ulcères, inflammation, saignements, perforations, occlusions intestinales douloureuses.

**Informez votre professionnel de santé de toute affection médicale dont vous souffrez et de tous les médicaments que vous prenez.**

##### **Grossesse :**

- **NE PRENEZ PAS PRO-DICLOFENAC** si vous êtes enceinte et en fin de grossesse (28 semaines et plus).
- Si vous êtes enceinte et aux premiers stades de la grossesse (moins de 28 semaines), prenez PRO-DICLOFENAC uniquement si votre médecin vous le prescrit.
- Les médicaments comme PRO-DICLOFENAC peuvent être nocifs pour vous et votre bébé. Si jamais votre médecin vous prescrit PRO-DICLOFENAC pendant cette période, il devra surveiller de près votre état de santé et celui de votre bébé (y compris la quantité de liquide amniotique).
- Informez immédiatement votre professionnel de santé si vous débutez une grossesse, pensez être enceinte ou souhaitez débiter une grossesse pendant votre traitement par PRO-DICLOFENAC.

### **Pourquoi utilise-t-on PRO-DICLOFENAC ?**

- Pour traiter les patients de 16 ans et plus présentant des symptômes de troubles arthritiques comme :
  - L'arthrose, y compris l'arthrose de la hanche
  - La polyarthrite rhumatoïde

### **Comment PRO-DICLOFENAC agissent-ils?**

- PRO-DICLOFENAC appartient à un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces derniers peuvent réduire les substances chimiques produites par votre organisme qui provoquent douleurs et gonflements.
- PRO-DICLOFENAC traite uniquement les symptômes et soulagent la douleur tant que vous les prenez. PRO-DICLOFENAC ne soigne PAS votre maladie ou ne l'empêchent pas d'empirer.

### **Quels sont les ingrédients de PRO-DICLOFENAC ?**

Ingrédient médicinal : Diclofénac sodique

Ingrédients non médicinaux :

- Acide stéarique, citrate d'éthyle, dextrans, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium jaune FD&C n° 6, méthanol, méthylcellulose, oxyde ferreux jaune, phtalate d'acétate de polyvinyle, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

### **PRO-DICLOFENAC est offerts sous la forme posologique suivante :**

Comprimés à libération retardée.

### **Ne pas utiliser PRO-DICLOFENAC dans les cas suivants :**

- pontage cardiaque prévu ou récent;
- insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- hémorragie cérébrale ou autres troubles hémorragiques;
- grossesse en cours et en fin de grossesse (28 semaines et plus);
- vous allaitez (ou prévoyez d'allaiter);
- allergie au diclofénac sodique ou à l'un des ingrédients de ce médicament ou au conditionnement;
- antécédents d'asthme, d'urticaire, de polypes nasaux, de gonflements des sinus ou des symptômes de réaction allergique après la prise d'acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS;
- ulcères actifs dans l'estomac ou les intestins;
- saignements actifs dans l'estomac ou les intestins;
- maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
- maladie hépatique (évolutive ou grave);

- maladie rénale (grave ou en aggravation);
- taux élevé de potassium dans le sang;
- âge inférieur à 16 ans.

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

- tension artérielle élevée, cholestérol élevé ou diabète;
- crises cardiaques actuelles ou récentes, douleurs thoraciques, maladie cardiaque, AVC ou insuffisance cardiaque;
- mauvaise circulation sanguine dans vos extrémités (comme vos mains et vos pieds);
- tabagisme actuel ou passé;
- alcoolisme excessif;
- infection de l'estomac;
- intervention chirurgicale récente affectant l'estomac ou les voies intestinales;
- maladie hépatique ou rénale, problèmes urinaires ou déshydratation;
- antécédents d'ulcère ou de saignements dans l'estomac ou les intestins (intestin grêle ou gros intestin);
- antécédents d'hémorragie cérébrale;
- autres saignements ou problèmes sanguins;
- asthme ou autres problèmes pulmonaires;
- troubles du système immunitaire;
- antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme l'acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS;
- régime hyposodé;
- vous êtes enceinte, prévoyez ou débutez une grossesse alors que vous prenez PRO-DICLOFENAC.

#### **Autres mises en garde :**

**Effets secondaires graves :** PRO-DICLOFENAC peut provoquer des effets secondaires graves, y compris :

- **Problèmes sanguins et hémorragiques :**
  - PRO-DICLOFENAC peut provoquer des problèmes sanguins, des hémorragies et hémorragies prolongées.
  - La prise de PRO-DICLOFENAC avec les médicaments suivants peut accroître le risque de saignements :
    - anticoagulants (pour éviter les caillots sanguins), corticostéroïdes (anti-inflammatoires) ou antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).
- **Réactions cutanées graves :** L'utilisation de certains AINS, comme PRO-DICLOFENAC, a été

associée à de rares cas de réactions allergiques et cutanées graves ou à risque mortel. Ces problèmes cutanés surviennent le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Informez immédiatement votre professionnel de santé si vous remarquez des changements au niveau de votre peau pendant et après le traitement.

PRO-DICLOFENAC peut vous rendre plus sensible aux rayons du soleil ou aux UV. Le soleil ou les lampes solaires peuvent provoquer un coup de soleil, des cloques d'eau (ampoules), une éruption cutanée, des rougeurs, des démangeaisons, une décoloration de la peau ou des troubles visuels. Si vous présentez une réaction au soleil ou aux rayons UV, indiquez-le à votre professionnel de santé.

**Contrôles et tests :** Vous passerez régulièrement des visites auprès de votre professionnel de santé pendant le traitement par PRO-DICLOFENAC afin de surveiller votre état de santé. Lors de ces visites, celui-ci :

- Vérifiera votre tension artérielle.
- Vérifiera vos yeux. PRO-DICLOFENAC peut provoquer une vision trouble ou une baisse de la vue.
- Vous fera passer des tests sanguins et urinaires pour vérifier votre foie, vos reins et votre santé sanguine.

**Intervention chirurgicale :** Informez un médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de santé que vous consultez du fait que vous prenez ce médicament. Cela est particulièrement important si vous prévoyez de bénéficier d'une intervention chirurgicale cardiaque.

**Conduite d'un véhicule et manipulation d'outils ou de machines :** PRO-DICLOFENAC peut provoquer des troubles oculaires ou du système nerveux. Ceux-ci incluent fatigue, troubles du sommeil, vision trouble, étourdissements (vertiges), problèmes d'audition ou dépression. Pendant votre traitement, soyez prudent au volant ou si vous participez à des activités nécessitant de la vigilance. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou des vertiges après avoir pris PRO-DICLOFENAC, ÉVITEZ de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

**Fertilité chez la femme :** PRO-DICLOFENAC peut affecter votre fertilité. Cela signifie qu'il peut être difficile pour vous de concevoir un enfant. Si vous avez des difficultés à concevoir un enfant, vous devrez peut-être arrêter de prendre PRO-DICLOFENAC. Parlez à votre professionnel de santé si vous avez des questions à ce sujet.

**Adultes (65 ans ou plus) :** Des effets secondaires comme des problèmes gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment. Votre professionnel de santé pourra vous faire entamer le traitement à une dose plus faible de PRO-DICLOFENAC. Il surveillera votre état de santé pendant et après le traitement.

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

### Les produits suivants pourraient interagir avec PRO-DICLOFENAC :

- acétaminophène, utilisé pour traiter la fièvre et la douleur;
- acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS, utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et les inflammations, notamment :
  - aspirine (AAS), célécoxib, diclofénac, potassium de diclofénac, ibuprofène, indométacine, kétorolac, méloxicam ou naproxène;
- alcool;
- anti-acides, utilisés pour traiter les symptômes liés à l'excès d'acides dans l'estomac;
- médicaments pour la tension artérielle comme l'énalapril, le lisinopril, le périmopril, le ramipril, le candésartan, l'irbésartan, le losartan, le valsartan, le métoprolol;
- corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes, comme le prednisone, utilisés comme anti-inflammatoires);
- digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques;
- phénytoïne, utilisée pour traiter les crises d'épilepsie;
- triméthoprime, utilisée pour traiter les infections des voies urinaires;
- voriconazole, utilisée pour traiter les infections fongiques;
- lithium, utilisé comme stabilisateur de l'humeur;
- médicaments utilisés comme anticoagulants ou pour prévenir les caillots sanguins, comme le coumaphène, l'AAS, le clopidogrel;
- médicaments utilisés pour réduire le risque de rejet d'organes, comme le tacrolimus et la ciclosporine;
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) comme la rifampicine, les quinolones;
- médicaments utilisés pour traiter la goutte comme la sulfinpyrazone, le probénécide;
- médicaments utilisés pour faire baisser les niveaux excessifs de fluides (diurétiques), comme le furosémide, l'hydrochlorothiazide;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs), comme le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline;
- méthotrexate, utilisé pour traiter certains types de cancer;
- médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme la metformine ou d'autres hypoglycémiques oraux.

### Comment prendre PRO-DICLOFENAC :

- Prenez PRO-DICLOFENAC en suivant les instructions de votre professionnel de santé. Il devrait recommander la dose la plus faible possible pour votre traitement, pour la durée la plus courte nécessaire.
- **Ce médicament a été prescrit pour l'affection dont vous souffrez. N'EN DONNEZ PAS à une autre personne, car cela pourrait lui faire du tort même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.**
- Il est préférable de prendre votre dose à la même heure tous les jours.
- Prenez les comprimés de PRO-DICLOFENAC avec de la nourriture.

- Vous devez rester debout ou assis le dos droit (ne pas vous étendre) durant environ 15 à 30 minutes après avoir pris le PRO-DICLOFENAC.
- Si vous utiliserez PRO-DICLOFENAC pendant plus de 7 jours, vous devrez voir votre prestataire de soins de santé régulièrement. Il vérifiera si le médicament agit pour vous et s'il vous cause des effets indésirables.

Avalez le comprimé en entier avec de l'eau à l'heure du repas. Ne mâchez PAS ou ne cassez PAS le comprimé.

#### **Dose habituelle :**

##### **Patients âgés d'au moins 16 ans :**

- Votre professionnel de la santé décidera de la meilleure posologie pour vous en fonction de votre état.
- Votre professionnel de la santé pourra abaisser votre dose, arrêter votre traitement pendant une période donnée ou recommander que vous arrêtiez définitivement le traitement. Cela peut se produire si vous :
  - présentez des effets secondaires graves; ou
  - si votre maladie s'aggrave.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PRO-DICLOFENAC, communiquez immédiatement avec 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 avez oublié de prendre PRO-DICLOFENAC, prenez la dose dès que possible.
- Ne prenez pas de dose supérieure pour compenser l'oubli.

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

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

- |  |  |
|--|--|
| • Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, maux d'estomac/douleurs abdominales, brûlures d'estomac, indigestion, gaz | • Ecchymoses                                   |
| • Maux de tête, vertiges, étourdissements  | • Éruption cutanée, démangeaisons cutanées     |
| • Sensation de brûlure/piqûres/engourdissements  | • Altération du goût, soif, sécheresse buccale |
| • Confusion, difficultés à se concentrer ou  | • Douleurs musculaires                         |
|  | • Plaies buccales                              |
|  | • Perte de cheveux                             |

penser, perte de mémoire à court terme,  
nervosité

- Transpiration accrue
- Problèmes avec vos règles (femmes)

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme effet</b>	<b>Communiquer avec 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>			
<b>Problèmes gastrointestinaux (GI)</b> (saignements, occlusion, perforations, ulcères ou inflammation de votre voie GI) : sang dans les vomissures, selles noires goudronneuses ou sanglantes, vertiges, maux d'estomac, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre, inflammation de la langue, démangeaisons ou saignements rectaux		✓	
<b>Vertiges (une sensation d'étourdissements violents ou une sensation de tête légère)</b>		✓	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Anaphylaxie/hypersensibilité</b> (réactions allergiques graves) : respiration sifflante soudaine et douleur thoracique ou oppression; ou gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, gonflement ou réaction/choc anaphylactique, frissons, fièvre, douleurs musculaires ou autres symptômes grippaux, hypotension			✓
<b>Insuffisance cardiaque</b>			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme effet	Communiquer avec 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>congestive</b> (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, pouls rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			
<b>Cystite</b> (infection de la vessie) : augmentation du besoin d'uriner, douleurs dans le bassin ou le bas du dos, mictions fréquentes la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, brûlures ou douleurs pendant la miction		✓	
<b>Problèmes hépatiques (y compris hépatite, insuffisance hépatique)</b> : jaunissement de votre peau et de vos yeux (jaunisse), douleurs ou gonflement dans la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine inhabituellement foncée, fatigue inhabituelle			✓
<b>Problèmes pulmonaires, asthme</b> : essoufflement accru, respiration sifflante, difficultés respiratoires, toux et oppression thoracique, pouls irrégulier			✓
<b>Infarctus du myocarde</b> (crise cardiaque) : pression ou douleur oppressante entre les omoplates, dans la poitrine,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme effet	Communiquer avec 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	
les mâchoires, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, vertiges, fatigue, étourdissements, peau moite, suées, indigestion, sensation d'évanouissement et pouls irrégulier éventuel			
<b>AVC</b> (saignement ou caillot sanguin au niveau du cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotements au niveau du visage, des bras ou des jambes, en particulier d'un seul côté du corps, maux de tête soudains, vision trouble, difficultés pour déglutir ou parler, ou léthargie, vertiges, évanouissement, vomissements, difficultés de compréhension, troubles pour marcher et perte d'équilibre			✓
<b>RARE</b>			
<b>Hypertension</b> (tension artérielle élevée) : fatigue, vertiges ou évanouissement, douleur thoracique	✓		
<b>Troubles/problèmes rénaux (y compris l'insuffisance rénale) :</b> nausées, vomissements, fièvre, gonflement des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou baisse du débit urinaire, sang dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (due à une rétention liquidienne), perte		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme effet	Communiquer avec 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	
d'appétit, altérations de l'état mental (sommolence, confusion, coma)			
<b>Réactions cutanées graves :</b> fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, impression d'avoir la grippe, ampoules et desquamation de la peau pouvant d'abord apparaître dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux et des organes génitaux puis s'étendre à d'autres parties du corps, enflure du visage et/ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne au niveau de la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine émise ou urine foncée, urticaire, peau rouge ou sèche avec démangeaisons cutanées, taches violacées ou rouges sur la peau			✓
<b>TRÈS RARES</b>			
<b>Pensées et comportements anormaux, incluant la dépression :</b> irritabilité, troubles du sommeil ou excès de sommeil, altérations de l'appétit ou du poids, réduction de la libido et pensées morbides ou suicidaires, désorientation		✓	
<b>Méningite aseptique</b> (inflammation de la paroi		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme effet	Communiquer avec 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	
protectrice du cerveau non provoquée par une infection) : Maux de tête, raideur du cou, nausées et vomissements, fièvre ou diminution de la conscience			
<b>Problèmes sanguins</b> (baisse des globules blancs et/ou rouges ou de la numération plaquettaire) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude en cas de blessure, fièvre, frissons		✓	
<b>Acouphènes</b> (problèmes d'audition) : y compris des bruits de tintement, de bourdonnement, de cliquetis ou de sifflement dans les oreilles, perte d'audition		✓	

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 à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro 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 :**

Entreposer à la température ambiante de 15 °C à 30 °C. Protéger de l'humidité.

**NE conservez PAS de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin.** Rapportez-les à votre professionnel de santé.

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

**Pour en savoir plus sur PRO-DICLOFENAC :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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 communiquez avec Pro Doc Ltée : 1-800-361-8559, [www.prodoc.qc.ca](http://www.prodoc.qc.ca), [medinfo@prodoc.qc.ca](mailto:medinfo@prodoc.qc.ca)

Le présent feuillet a été rédigé par Pro Doc Ltée., Laval, Québec, H7L 3W9.

Dernière révision : 11 avril 2025