

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC

(solution de diclofénac sodique à 1,5 % p/p)

Anti-inflammatoire topique – Analgésique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive,
Oakville, ON
L6H 6R4

Date de préparation :
Le 8 février 2016

Numéro de contrôle : 166521

Pr SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC

(solution de diclofénac sodique à 1,5 % p/p)

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE/THÉRAPEUTIQUE

Anti-inflammatoire topique – analgésique

MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le diclofénac sodique est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe des acides arylacanoïques doté de propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Le mode d’action du diclofénac sodique n’est pas entièrement connu, mais il est considéré d’agir premièrement par des effets d’inhibition sur la synthèse des prostaglandines, en interférant avec l’action des isoformes 1 et 2 de la cyclo-oxygénase/synthétase de prostaglandine (COX-1 et COX-2). Il n’agit pas par l’axe hypophyse-surrénale. Le diclofénac sodique ne modifie pas l’évolution de la maladie sous-jacente chez le patient atteint d’arthrose; on a constaté qu’il soulage la douleur, diminue l’enflure et l’hypersensibilité et augmente la mobilité.

ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques randomisés à l’aide du diclofénac sodique N’ont PAS été conçus de manière à détecter des différences dans les événements cardio-vasculaires indésirables en contexte chronique.

Cependant, des études par observation auprès de vastes populations, des méta-analyses et des examens systématiques suggèrent que la prise du diclofénac sodique est associée à un risque accru d’événements cardio-vasculaires thrombotiques, y compris l’infarctus du myocarde et l’accident vasculaire cérébral ischémique. Les résultats de certaines études suggèrent que le risque cardiovasculaire est lié à la dose et à la durée de l’exposition au diclofénac sodique et est plus élevé chez les patients présentant des facteurs de risque pour les maladies cardio-vasculaires.

Essai 1

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

Pour tous les patients traités, une analyse statistique descriptive a révélé que le groupe traité par la solution de diclofénac sodique montrait une plus grande amélioration dans le résultat que le groupe témoin-véhicule, pour toutes les variables. Basé sur une analyse ANCOVA qui se servait des valeurs initiales comme covariable, la solution de diclofénac sodique s'est avérée plus efficace sur le plan statistique ($p < 0,05$) que le groupe témoin-véhicule pour toutes les variables (voir tableau 1).

Tableau 1: Essai 1 : Données d'efficacité pour l'étude de 84 jours contrôlée par le véhicule

Amélioration des résultats de :	Tous les patients traités			
	N	Score moyen des valeurs initiales (écart-type)	Changement moyen du résultat ¹ (écart-type)	Valeur p ² Solution de diclofénac sodique > C
Douleur				
Solution de diclofénac sodique	164	13,0 (3,3)	-5,9 (4,7)	p = 0,0017
Contrôle-véhicule (C)	162	13,0 (3,4)	-4,4 (4,4)	
Fonction physique				
Solution de diclofénac sodique	164	42,0 (11,7)	-15,3 (15,2)	p = 0,0024
Contrôle-véhicule (C)	162	41,3 (11,6)	-10,3 (13,9)	
Évaluation globale du patient				
Solution de diclofénac sodique	164	3,1 (0,7)	-1,3 (1,2)	p = 0,0052
Contrôle-véhicule (C)	162	3,1 (0,7)	-1,0 (1,1)	
Raideur				
Solution de diclofénac sodique	164	5,2 (1,5)	-1,8 (2,1)	p = 0,0086
Contrôle-véhicule (C)	162	5,2 (1,5)	-1,3 (2,0)	

¹ Final – valeurs initiales; WOMAC LK3.1

² ANCOVA (résultats des valeurs initiales comme covariable)

Essai 2

Lors d'un essai clinique à double insu de 42 jours (6 semaines), contrôlé par le véhicule, avec des patients atteints d'arthrose du genou, l'efficacité de la solution de diclofénac sodique a été démontrée par trois variables primaires—douleur et fonction physique, mesurées à l'aide de l'indice d'arthrose WOMAC LK3.1, plus l'évaluation globale du patient. L'efficacité a été confirmée par la variable secondaire, raideur, mesurée à l'aide de l'indice d'arthrose WOMAC LK3.1. Pour tous les patients traités, une analyse statistique descriptive a révélé que le groupe traité par la solution de diclofénac sodique a montré une plus grande amélioration dans les résultats que le groupe témoin-véhicule, pour toutes les variables. Basé sur une analyse ANCOVA qui se servait des valeurs initiales comme covariable, la solution de diclofénac sodique s'est avérée plus efficace sur le plan statistique ($p < 0,05$) que le groupe témoin-véhicule pour toutes les variables (voir tableau 2).

Tableau 2: Essai 2 : Données d'efficacité pour l'étude de 42 jours contrôlée par le véhicule

Amélioration des résultats de :	Tous les patients traités			
	N	Score moyen des valeurs initiales (écart-type)	Changement moyen du résultat ¹ (écart-type)	Valeur p ² Solution de diclofénac sodique > C
Douleur				
Solution de diclofénac sodique	107	13,0 (3,2)	-5,3 (5,0)	p = 0,0040
Contrôle-véhicule (C)	109	12,8 (3,1)	-3,4 (4,3)	
Fonction physique				
Solution de diclofénac sodique	107	40,7 (12,0)	-13,0 (16,2)	p = 0,0041
Contrôle-véhicule (C)	109	40,4 (11,2)	-7,3 (13,4)	
Évaluation globale du patient				
Solution de diclofénac sodique	107	3,1 (0,8)	-1,2 (1,3)	p = 0,0004
Contrôle-véhicule (C)	109	3,2 (0,8)	-0,7 (1,2)	
Raideur				
Solution de diclofénac sodique	107	5,2 (1,5)	-1,7 (2,1)	p = 0,0023
Contrôle-véhicule (C)	109	5,2 (1,5)	-1,0 (1,9)	

¹ Final – valeurs initiales; WOMAC LK3.1

² ANCOVA (résultats des valeurs initiales comme covariable)

Essai 3

Lors d'un essai clinique à double insu de 28 jours (4 semaines), contrôlé par le véhicule et par placebo, avec des patients atteints d'arthrose du genou, l'efficacité la solution de diclofénac sodique a été démontrée par la variable primaire—douleur, mesurée à l'aide de l'indice d'arthrose WOMAC LK3.0. L'efficacité a été confirmée par trois variables secondaires—fonction physique et raideur, mesurées à l'aide de l'indice d'arthrose WOMAC LK3.0., plus l'évaluation globale du patient. Pour tous les patients traités, une analyse statistique descriptive a révélé que le groupe traité par la solution de diclofénac sodique a montré une plus grande amélioration des résultats que le groupe témoin-véhicule et le groupe placebo pour toutes les variables WOMAC et pour l'évaluation globale du patient. Basé sur une analyse ANOVA (analyse de contraste entre les moindres carrés), la solution de diclofénac sodique s'est avérée plus efficace sur le plan statistique ($p < 0,05$) que le groupe témoin-véhicule et le placebo pour toutes les variables (voir tableau 3).

Tableau 3: Essai 3 : Données d'efficacité pour l'étude de 28 jours contrôlées par le véhicule et par placebo

Amélioration des résultats de :	Tous les patients traités			
	N	Score moyen des valeurs initiales (écart-type)	Changement moyen du résultat ¹ (écart-type)	valeur p ¹
Douleur				
Solution de diclofénac sodique	84	9,2 (0,4)	-3,9 (4,4)	Solution de diclofénac sodique > C; p = 0,008 Solution de diclofénac sodique > P; p = 0,034
Contrôle-véhicule (C)	80	9,2 (0,4)	-2,3 (3,4)	
Placebo (P)	84	9,6 (0,4)	-2,7 (4,0)	
Fonction physique				
Solution de diclofénac sodique	84	29,5 (13,7)	-11,5 (14,5)	Solution de diclofénac sodique > C; p = 0,002 Solution de diclofénac sodique > P; p = 0,017
Contrôle-véhicule (C)	80	30,5 (11,8)	-5,6 (11,1)	
Placebo (P)	84	30,9 (13,1)	-7,2 (12,3)	
Évaluation globale du patient				
Solution de diclofénac sodique	82	NA ⁴	6,6 (3,1)	Solution de diclofénac sodique > C; p = 0,040 Solution de diclofénac sodique > P; p = 0,024
Contrôle-véhicule (C)	76	NA ⁴	7,7 (3,5)	
Placebo (P)	83	NA ⁴	7,8 (3,0)	
Raideur				
Solution de diclofénac sodique	84	3,7 (1,7)	-1,5 (1,8)	Solution de diclofénac sodique > C; p = 0,011 Solution de diclofénac sodique > P; p = 0,006
Contrôle-véhicule (C)	80	3,5 (1,7)	-0,7 (2,0)	
Placebo (P)	84	3,7 (1,8)	-0,7 (1,9)	

¹ ANOVA (analyse de contraste entre les moindres carrés)

² Final – valeurs initiales; WOMAC LK3.1

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

⁴ NA = Ne s'applique pas

Les groupes contrôlés par le véhicule (C) et par placebo (P) n'étaient statistiquement pas différents pour aucunes variables d'efficacité—douleur (p = 0,557); fonction physique (p = 0,412); évaluation globale du patient (p = 0,882); raideur (p = 0,873).

Essai 4

L'efficacité de la solution de diclofénac sodique (50 gouttes, trois fois par jour) comparativement au diclofénac par voie orale (50 mg, trois fois par jour) dans le soulagement des symptômes d'arthrose primaire du genou a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique de 84 jours à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo. Les trois variables d'efficacité primaires étaient les variations entre les valeurs de départ et celles de l'évaluation finale des variables : (1) la sous-échelle de douleur WOMAC VA3.1, (2) la sous-échelle de la fonction physique WOMAC VA3.1 et (3) l'évaluation globale du patient. Les principaux résultats d'efficacité selon le protocole sont résumés au tableau 4. L'efficacité était aussi appuyée par une variable d'efficacité secondaire, soit la raideur, mesurée par le questionnaire WOMAC VA3.1.

Tableau 4. Essai 4 : Données d'efficacité d'un essai de 84 jours comparant la solution de diclofénac sodique (50 gouttes *t.i.d.*) et du diclofénac par voie orale (50 mg *t.i.d.*) (données normalisées à 100 mm) sur l'échelle visuelle analogique (EVA)

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC est indiquée pour le traitement des symptômes associés à l'arthrose du (des) genou(x) seulement, pour un régime de traitement d'une durée ne dépassant pas plus de trois mois, qu'il soit continu ou intermittent.

CONTRE-INDICATIONS

Ulcère peptique, antécédent d'ulcère récurrent ou de maladie inflammatoire active du système gastro-intestinal.

Hypersensibilité connue ou soupçonnée au diclofénac sodique ou à d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le potentiel d'une réaction croisée entre différents AINS doit toujours être présent.

La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC ne devrait pas être utilisée chez les patients avec un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire/angio-œdème, polypose nasale et asthme), chez lesquels l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'AAS ou par d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes fatales sont survenues chez de tels patients. De plus, les individus avec des problèmes médicaux décrits ci-dessus risquent de subir des réactions graves même s'ils ont pris des AINS dans le passé sans éprouver d'effets indésirables.

Insuffisance hépatique notable ou une hépatopathie évolutive.

Une insuffisance ou une détérioration grave de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Les individus présentant une atteinte rénale moins marquée risquent de voir leur fonction rénale se détériorer lorsqu'ils prennent des AINS, et doivent être surveillés.

On ne recommande pas l'emploi concomitant de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC et d'autres AINS en raison de l'absence de données démontrant une synergie médicamenteuse favorable et du risque additionnel d'effets indésirables.

La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC contient 45% de diméthylsulfoxyde (DMSO), du propylène glycol, de la glycérine et de l'alcool, et il ne devrait pas être utilisé chez des patients allergiques à l'une de ces substances. Étant donné que le profil d'innocuité de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC à long terme n'est pas connu, la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC ne devrait pas être utilisée pour un régime traitement d'une durée de plus de trois mois.

La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC ne doit pas être utilisée chez l'enfant ni chez les femmes qui sont enceinte ou durant l'allaitement, car son profil d'innocuité chez ces deux groupes n'a pas été établi.

MISES EN GARDE

Système gastro-intestinal :

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

Une toxicité gastro-intestinale sérieuse, telle qu'un ulcère peptique, une perforation et des saignements gastro-intestinaux, parfois graves et quelquefois mortels, peuvent survenir à tout moment, avec ou sans symptômes, chez les patients traités avec des AINS, y compris le diclofénac sodique.

Les symptômes gastro-intestinaux tels que la dyspepsie, sont communs et se développent généralement au début de la thérapie. Les médecins devraient rester vigilants pour les signes et symptômes d'ulcération et de saignements chez les patients traités avec des AINS, même en

l'absence des symptômes antérieurs du tractus gastro-intestinal.

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

La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC devrait être administrée sous surveillance médicale étroite chez les patients avec un antécédent d'ulcère du tractus gastro-intestinal, ou de maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal, telle qu'une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn. Dans ce cas, le médecin doit évaluer les bienfaits du traitement par rapport aux risques possibles.

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

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

Si une ulcération est soupçonnée ou confirmée, ou si un saignement gastro-intestinal survient, le traitement par la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC devrait être arrêté immédiatement, un traitement approprié devrait être entrepris et le patient devrait être gardé sous surveillance étroite.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a pu identifier un groupe de patients qui ne soient pas à risque de développer une ulcération et des saignements. Les facteurs de risque principaux sont des antécédents d'événement gastro-intestinal sérieux et l'âge avancé. Des facteurs de risque possibles comprennent une infection par *Helicobacter pylori*, un excès de consommation d'alcool, le tabagisme, l'administration concomitante de stéroïdes oraux, d'anticoagulants et d'agents antiplaquettaires (y compris l'AAS) et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Utilisation chez les personnes âgées :

Les patients âgés de plus de 65 ans, et les patients frêles ou affaiblis sont les plus susceptibles à une variété de réactions indésirables des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); l'incidence de ces réactions indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients sont moins tolérants à l'ulcération et au saignement. La plupart des rapports d'événement gastro-intestinaux fatals proviennent de cette population. Les patients plus âgés sont aussi à risque pour l'ulcération et le saignement du bas de l'œsophage.

Pour de tels patients, il faudrait considérer donner une dose de départ plus faible que celle

habituellement recommandée, et un ajustement individuel lorsqu'il s'avère nécessaire, sous surveillance étroite. Voir les « Précautions » pour plus de conseils.

Sensibilité croisée :

Les patients sensibles à n'importe quel AINS peuvent être sensibles également à n'importe quel autre AINS.

Méningite aseptique :

On a observé dans de cas rares avec certains AINS des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou perte de conscience). Les patients avec des troubles auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, *etc.*) semblent prédisposés. Donc, le médecin doit être vigilant au développement d'une telle complication chez ces patients.

Utilisation durant la grossesse, l'accouchement et l'allaitement :

Voir "Contre-indications".

Utilisation chez l'enfant :

Voir "Contre-indications"

Dermatologie :

La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC ne devrait pas être utilisée sous des pansements occlusifs. Ne pas appliquer la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC sur la peau ouverte, écorchée ou infectée. Éviter le contact avec les yeux ou les membranes des muqueuses.

Hypersensibilité :

Le diméthylsulfoxyde peut initier la libération d'histamine, et des réactions d'hypersensibilité occasionnelles sont survenues avec l'administration topique. Si des symptômes anaphylactoïdes se développent, une thérapie appropriée devrait être instaurée et l'utilisation de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC doit être immédiatement arrêtée.

Appareil cardiovasculaire :

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

PRÉCAUTIONS

Système gastro-intestinal :

Il n'existe pas de preuves concluantes que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H₂ et/ou d'antiacides qui pourraient prévenir l'apparition d'effets secondaires gastro-intestinaux, ou permette la poursuite de la thérapie par la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC si de telles réactions indésirables se manifestent ou quand elles se présentent.

Fonction rénale :

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

L'administration prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) aux animaux a donné lieu à une nécrose médullaire rénale et à d'autres anomalies pathologiques de la fonction rénale. On a signalé, chez l'humain, des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie et parfois, de syndrome néphrotique.

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

Le diclofénac sodique et ses métabolites sont éliminés principalement (60%) par les reins; donc, la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC devrait être utilisée avec grande précaution chez les patients présentant une fonction rénale perturbée. Dans ces cas, l'utilisation de doses plus faibles de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC devrait être considérée, et les patients devraient être surveillés de près.

Tractus génito-urinaire :

Certains AINS sont connus pour provoquer des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), de l'hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent se manifester à tout moment après le début de la thérapie par un AINS. Certains cas sont devenus graves lors de traitement continu. Si des symptômes urinaires se manifestaient, le traitement par la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC devrait être arrêté immédiatement pour obtenir un rétablissement. Ceci devrait être fait avant de réaliser n'importe quelle investigation ou traitement urologique.

Fonction hépatique :

Comme avec les autres AINS, y compris la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC, des hausses limitées d'un ou de plusieurs tests d'enzymes hépatiques (AST, ALT, phosphatase

alcaline) peuvent survenir chez une proportion allant jusqu'à 15% des patients. Ces anomalies peuvent progresser, peuvent rester essentiellement inchangées, ou peuvent être transitoires en thérapie continue. Des études de toxicité menées chez des animaux à l'aide de doses élevées de DMSO ont montré une hausse temporaire occasionnelle des tests de la fonction hépatique.

Au cours de deux essais cliniques avec la solution de diclofénac sodique, on a observé une légère hausse de l'AST chez 4 des 117 (3,4%) patients utilisant la solution de diclofénac sodique, chez 2 des 109 (1,8%) patients recevant le témoin-véhicule (ces deux solutions contenaient 45,5% de DMSO) et chez 1 des 110 (0,9%) patients utilisant le placebo. Une hausse légère de l'ALT a été observée chez 4 des 117 (3,4%) patients utilisant la solution de diclofénac sodique, chez 6 des 111 (5,4%) patients recevant le témoin-véhicule et chez 2 des 108 (1,9%) patients utilisant le placebo. Dans la plupart des cas, l'augmentation était minimale et chez deux patients (l'un traité par la solution de diclofénac sodique, l'autre traité par le témoin-véhicule) l'augmentation était de 2,5 fois la normale.

Dans des rapports post-commercialisation de patients recevant le diclofénac, des cas d'hépatotoxicité provoquée par le médicament ont été signalés le premier mois et, dans certains cas, durant les deux premiers mois du traitement, mais l'hépatotoxicité peut survenir à tout moment durant le traitement. Un patient présentant des symptômes et/ou signes suggérant un dysfonctionnement hépatique, ou ayant reçu des résultats anormaux à un test hépatique, doit être évalué afin de trouver des indices du développement d'une réaction hépatique plus grave pendant qu'il est sous traitement avec la solution de diclofénac sodique. La surveillance post-commercialisation a signalé des cas de réactions hépatiques graves, y compris une jaunisse, une hépatite fulminante avec et sans jaunisse, une nécrose hépatique et une insuffisance hépatique. Certains de ces cas ont abouti à des décès ou à des greffes hépatiques.

Les médecins doivent mesurer périodiquement les transaminases des patients recevant la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC parce qu'une hépatotoxicité grave peut survenir sans prodrome de symptômes révélateurs. Des réactions hépatiques graves peuvent survenir à tout moment durant le traitement par le diclofénac sodique. Bien que ces réactions soient rares, si des tests anormaux de la fonction hépatique persistent ou empiront, si des symptômes et signes cliniques compatibles avec une maladie hépatique apparaissent (par ex., une jaunisse), ou si des manifestations systémiques surviennent (par ex., éosinophilie, éruption cutanée, etc.), ce médicament doit être abandonné immédiatement.

Pour réduire au minimum la possibilité que les lésions hépatiques s'aggravent entre les mesures de transaminases, les médecins doivent informer les patients des signes et symptômes avertisseurs d'une hépatotoxicité (par ex., nausée, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, jaunisse, sensibilité du quadrant supérieur droit, et symptômes grippaux), et des mesures appropriées que les patients doivent prendre si ces signes et symptômes apparaissent. L'utilisation du diclofénac est contre-indiquée chez les patients présentant une défaillance importante de la fonction hépatique ou une maladie hépatique active. S'il est nécessaire de prescrire ce médicament chez tous les autres patients ayant des troubles hépatiques, cela doit se faire sous observation rigoureuse.

La prudence est de mise lorsque le diclofénac sodique est utilisé chez des patients atteints de

porphyrie hépatique, en raison de la crise que le diclofénac sodique peut entraîner.

Balance hydro-électrolytique :

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

La rétention de liquide et de l'œdème ont été observés chez des patients traités par du diclofénac sodique. Donc, comme c'est le cas avec plusieurs autres AINS, il faudrait tenir compte de la possibilité de précipiter une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise. La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC devrait être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres conditions prédisposant à une rétention de liquide.

Avec le traitement par AINS, il y a un risque potentiel d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints des conditions telles que le diabète sucré ou l'insuffisance rénale, de même que chez les patients âgés ou les patients recevant une thérapie concomitante avec des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ou certains diurétiques. Les patients à risque devraient être surveillés périodiquement.

Hématologie :

Lors des études cliniques menées avec la solution de diclofénac sodique, aucun compte d'hémoglobine, de leucocytes ou de plaquettes anormales n'a été observé. La fonction plaquettaire durant le traitement par la solution de diclofénac sodique n'a pas été étudiée.

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

Les médicaments inhibant la biosynthèse de prostaglandines interfèrent à divers degrés avec la fonction plaquettaire; donc les patients qui pourraient être affectés par une telle action devraient être surveillés de près lorsque la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC est administrée.

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

Infection :

Comme tous les autres AINS, le diclofénac sodique peut masquer les signes habituels d'une

infection (c'est-à-dire la fièvre).

Ophthalmologie :

Des cas de vue brouillée et/ou de baisse de l'acuité visuelle ont été rapportés avec l'utilisation des AINS. Des changements de l'indice de réfraction et de l'opacité du cristallin ont été observés chez les animaux non primates avec l'administration chronique de diméthylsulfoxyde, à des doses excédant largement celles utilisées chez l'humain. Si des symptômes ophtalmologiques se développaient, le traitement par la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC devrait être arrêté et un examen ophtalmologique devrait être fait.

Système nerveux central :

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression avec l'emploi de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC . Si des patients ressentent de tels effets secondaires, ils devraient faire preuve de prudence dans la conduite d'activités exigeant de la vigilance.

Réactions d'hypersensibilité :

Le diméthylsulfoxyde peut initier la libération d'histamine, et des réactions occasionnelles d'hypersensibilité sont survenues avec l'administration topique de DMSO. Si des symptômes anaphylactoïdes se développent, une thérapie appropriée doit être instituée; de plus l'utilisation de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC devrait être discontinuée immédiatement.

Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent avoir lieu sans exposition précédente au médicament. Il est important d'interroger soigneusement le patient pour rechercher un antécédent d'asthme, de polypose nasale, d'urticaire et d'hypotension associée avec les AINS avant de commencer la thérapie. Du fait que des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir même à des taux systémiques bas, la possibilité de tels effets indésirables avec la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC ne peut être complètement exclue.

Dans de rares cas, des réactions cutanées sérieuses, telles le syndrome de Stevens Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite exfoliative et l'érythème multiforme ont été associés à l'utilisation de quelques AINS. La fréquence de ces réactions étant faible, elles ont été notées habituellement au cours de la surveillance après la mise en marché, chez des patients prenant d'autres médicaments également associés au développement potentiel de ces réactions cutanées sérieuses. Ainsi, la causalité n'est pas claire. Ces réactions peuvent potentiellement menacer la vie, mais peuvent être réversibles si l'agent en cause est discontinué et si un traitement approprié est institué. Les patients devraient être avertis que s'ils présentent une éruption cutanée, ils devraient cesser le traitement par la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC et consulter leur médecin pour une évaluation et des conseils, y compris si d'autres thérapies doivent être discontinuées.

Renseignements que les médecins devraient fournir à leurs patients :

La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC ne devrait pas être utilisée sous un pansement occlusif.

Ne pas appliquer la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC sur la peau ouverte, écorchée, ou infectée.

Ne pas appliquer d'autre médicament sur la zone traitée.

Éviter le contact avec les yeux ou les membranes des muqueuses.

Éviter le contact des fibres synthétiques avec la peau humidifiée par le diméthylsulfoxyde.

Voir LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Interactions médicamenteuses :

Aperçu :

Le diclofénac est principalement métabolisé par le cytochrome P₄₅₀ CYP 2C9 dans le foie. Il faut administrer le diclofénac avec prudence chez les patients pour lesquels on sait ou on a des raisons de croire que leur métabolisation par le CYP2C9 est faible en raison d'antécédents ou d'une expérience préalable avec d'autres substrats du CYP2C9, car ces patients peuvent présenter des concentrations plasmatiques anormalement élevées dues à une clairance métabolique réduite. La prudence est de mise lors de la prescription conjointe du diclofénac avec de puissants inhibiteurs du CYP2C9 (tels que sulfinpyrazone et voriconazole) qui pourraient provoquer un accroissement significatif des concentrations plasmatiques de pointe et de l'exposition au diclofénac en raison de l'inhibition du métabolisme du diclofénac.

Interactions médicament-médicament :

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

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

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

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

Hypoglycémiantes oraux : Les études pharmacodynamique n'ont pas montré d'aggravation de

l'effet avec l'administration concomitante du diclofénac sodique; cependant, il y a des cas isolés d'effets hypoglycémiques et hyperglycémiques en présence du diclofénac sodique, ce qui a nécessité un ajustement de la posologie des agents hypoglycémians.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analyses cliniques de laboratoire :

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

Des anomalies dans les tests rénaux, hépatiques, ou hématologiques qui persistent ou s'aggravent devraient être surveillés de près, car elles peuvent être reliés à la thérapie.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

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

Les réactions dermatologiques au point d'application sont les événements indésirables les plus communs observés avec la solution de diclofénac sodique (voir tableau 5).

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

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

Tableau 5: Événements indésirables survenant chez plus de 2 % des patients traités par la solution de diclofénac sodique dans cinq études contrôlées par le véhicule

Événement indésirable	Solution de diclofénac sodique (n=446) (%)	Témoin-DMSO ¹ (n=442) (%)	Témoin-diclofénac ² (n=52) (%)	Placebo ³ (n=175) (%)
Appareil gastrointestinal				
Dyspepsie	4,48	3,85	9,62	4
Nausée	2,02	2,26	3,85	1,71
Système nerveux central et périphérique				
Paresthésie	2,02	1,58	0	1,14
Paresthésie (au point d'application)	7,85	9,05	7,69	10,29
Peau et annexes				
Réaction au point d'application	2,47	1,13	5,77	1,71
Peau sèche (point d'application)	41,93	23,3	23,08	6,86
Prurit (point d'application)	2,91	4,52	3,85	4
Éruption cutanée	2,02	1,81	3,85	2,86
Éruption cutanée (point d'application)	9,64	4,98	7,69	2,86
Sens particuliers				
Perversion du goût	3,81	3,62	0	4,57
Appareil respiratoire				
Pharyngite	5,38	2,71	5,77	6,86
Appareil musculo-squelettique				
Arthralgie	16,82	16,52	40,38	37,14
Arthrose	4,04	3,85	3,85	12
Troubles articulaires	4,71	5,43	7,69	15,43
Tout le corps				
Douleur abdominale	3,14	1,58	0	5,14
Douleur dorsale	6,5	5,66	15,38	7,43
Syndrome de la grippe	4,04	4,07	0	4,57
Céphalées	12,11	13,12	32,69	26,86
Infection	3,14	2,71	11,54	4,57
Douleur	6,05	6,33	17,31	10,86

¹ Contient tout le transporteur avec DMSO, sans diclofénac sodique

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

³ Contient une quantité négligeable de DMSO sans diclofénac sodique

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

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

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

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

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

Sens particuliers : Amblyopie, cataracte, douleur de l'oreille, douleur oculaire, trouble lacrymal;

Sang et lymphe : Ecchymoses;

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

Métaboliques et nutrition : Œdème, goutte, hypercholestérolémie, œdème périphérique.

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

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

Tout le corps : Blessure accidentelle, réaction allergique, asthénie, odeur corporelle, carcinome, douleur de la poitrine, frissons, œdème de la face, fièvre, halitose, hernie, malaise, douleur de la nuque, rigidité de la nuque.

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

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

Réactions indésirables post-commercialisation

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

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

Cardiovasculaires : Trouble cardiovasculaire, palpitations;

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

Hépatiques : Hépatotoxicité, réactions hépatiques graves comprenant nécrose hépatique, jaunisse, hépatite fulminante avec et sans jaunisse et insuffisance hépatique, avec un dénouement fatal ou nécessitant une greffe du foie (voir PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique);

Métaboliques et nutrition : Augmentation du taux de créatinine;

Musculo-squelettiques : Crampes de la jambe, myalgie;

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

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

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

En cas d'ingestion de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC (solution diclofénac sodique à 1,5 % p/p), il n'y a pas d'antidote spécifique. Une bouteille entière de 60 mL de la

SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC contient environ 960 mg de la solution de diclofénac sodique. L'absorption systémique devrait être évitée le plus tôt que possible en provoquant le vomissement, un lavage gastrique ou un traitement avec du charbon activé. Un traitement d'appoint et symptomatique devrait être donné pour des complications comme l'hypotension, l'insuffisance rénale, les convulsions, l'irritation gastro-intestinale et la dépression respiratoire. Des mesures visant à accélérer l'élimination (diurèse forcée, hémoperfusion, dialyse) peuvent être considérées, mais ces mesures sont d'emploi limité à cause de la forte liaison protéinique du diclofénac sodique et de l'étendue de son métabolisme.

Une bouteille de 60 mL de SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC contient environ 29 g de DMSO, bien en-dessous du taux toxique. (La DL₅₀ orale pour les singes est de > 4 g/kg. La DL₅₀ dermique du DMSO pour les singes est de > 11 g/kg). La toxicité aiguë par inhalation des concentrations élevées de vapeurs de DMSO due à l'utilisation ou l'abus de SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC, est peu probable. Si une telle exposition devait survenir, elle pourrait entraîner une irritation des membranes des muqueuses du tractus respiratoire supérieur, à une respiration sifflante, des nausées ou des vomissements. Le traitement comprend l'administration d'oxygène, ou d'autres mesures symptomatiques si nécessaire.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le tableau 6 résume la posologie et le mode d'administration recommandés de SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC .

Tableau 6 : Posologie et mode d'administration de SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC (solution diclofénac sodique à 1,5 % p/p)

Affection médicale	Population (tranche d'âge)	Posologie	Voie d'administration	Durée maximale du traitement (jours)
Arthrose du genou	Adultes (≥ 18 ans)	50 gouttes par genou, 3 fois par jour, ou 40 gouttes par genou, 4 fois par jour	Topique	3 mois

Le régime de traitement suivant est recommandé pour les patients :

- La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC est pour l'usage externe seulement;
- appliquer la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC sur une peau propre et sèche ; ne pas utiliser sous des bandages ou des pansements;
- verser 10 gouttes de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC dans la main, ou directement sur le genou;

- étaler la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC de façon uniforme autour sur le devant, sur l'arrière et sur les côtés du genou;
- répéter cette procédure jusqu'à ce que 40 ou 50 gouttes (selon la dose recommandée) aient été appliquées et que le genou soit complètement recouvert;
- pour traiter l'autre genou, répéter la procédure;
- laisser sécher la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC pendant plusieurs minutes;
- éviter le contact avec les yeux ou les membranes des muqueuses;
- après l'application de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC, se laver les mains;
- répéter la même procédure trois fois par jour (50 gouttes) ou quatre fois par jour (40 gouttes) à intervalles réguliers. Le traitement par la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC n'a pas de lien avec la prise de nourriture;
- il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC chez les patients âgés ou affaiblis.
- La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC n'est pas indiquée chez les enfants.
- La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC est indiquée pour un régime de traitement d'une durée ne dépassant pas plus de trois mois, qu'il soit continu ou intermittent.
- La thérapie par la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC devrait être interrompue si le point d'application montre des signes de réactions cutanées significatives, y compris de l'enflure, de l'urticaire ou une éruption vésico-bulleuse.

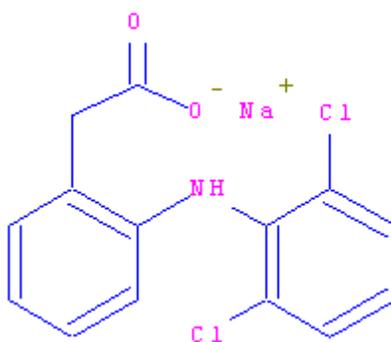
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination propre : Diclofénac sodique

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

Poids moléculaire : 318.11 g/mol

Description: Poudre cristalline blanche ou blanchâtre, légèrement hygroscopique.

À la température de 25 °C, le diclofénac sodique est modérément soluble dans l'eau; légèrement soluble dans l'acétone; soluble dans l'alcool; pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther; et librement soluble dans le méthanol.

Forme pharmaceutique : Solution topique

Composition: diclofénac sodique, diméthylsulfoxyde, éthanol, glycérine et propylène glycol dans de l'eau purifiée

Stabilité et entreposage

Recommandations: Conserver en position verticale à température ambiante (15 à 30 °C).

DISPONIBILITÉ ET ENTREPOSAGE

La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC est un liquide clair, inodore, qui contient 1,5% p/p de solution de diclofénac sodique dans une base solutée composée de diméthylsulfoxyde, de glycérine, de propylène glycol, d'éthanol et d'eau purifiée. Il est présenté en flacons de polyéthylène de haute densité de 30 mL et de 60 mL munis d'un bouchon compte-gouttes semi-transparent de polyéthylène de basse densité. Entreposer à la température ambiante (15 à 25° C).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Le diclofénac sodique fait partie d'un grand groupe de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (aussi appelés AINS), et il est utilisé pour traiter les symptômes d'un certain type d'arthrite. Il aide à soulager la douleur articulaire, l'enflure, la raideur et la fièvre en réduisant la production de certaines substances (les prostaglandines) et en aidant à contrôler l'inflammation. Les AINS ne guérissent pas l'arthrite mais ils aident à supprimer l'inflammation et ses effets néfastes sur les tissus.

La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC (solution de diclofénac sodique à 1,5% p/p) est un **PRODUIT TOPIQUE** qui vous a été prescrit par votre médecin. Il aide à soulager les symptômes de l'arthrose de votre (vos) genou(x) : douleur, raideur et fonction réduite. Ce médicament vous soulagera tant que vous l'utiliserez.

Vous devriez appliquer la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC seulement selon les directives de votre médecin. N'en prenez pas en quantité plus grande, ni plus fréquente que ce que le médecin vous a prescrit et ne poursuivez pas le traitement au-delà de la période recommandée. Prendre ce type de médicament en quantité excessive peut augmenter le risque d'effets indésirables, surtout chez les personnes âgées.

Utilisez la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC régulièrement, comme prescrit. Pendant le traitement, votre médecin peut décider d'ajuster la dose en tenant compte de votre réponse au médicament.

Les maux d'estomac comptent parmi les problèmes les plus courants associés aux AINS oraux. Lors des essais cliniques avec la solution de diclofénac sodique, les maux d'estomac n'ont été signalés que rarement. Si ces maux d'estomac (indigestion, nausées, vomissements, douleur d'estomac ou diarrhée) surviennent et continuent, avisez votre médecin. La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC peut être appliqué sur le genou sans tenir compte de l'heure des repas ou de la prise de nourriture.

L'application régulière de n'importe quel médicament sur la peau peut provoquer une réaction localisée. La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC peut, lui aussi, provoquer une sécheresse ou autre irritation de votre peau, au point d'application.

N'appliquez pas d'autre médicament topique en même temps que la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC.

Lorsque vous utilisez la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC, ne prenez pas des doses entières de AAS (acide acétylsalicylique), de composés contenant de l'AAS ou d'autres médicaments utilisés pour soulager les symptômes de l'arthrose, à moins que votre médecin ne vous l'ait prescrit. Consultez votre médecin ou pharmacien avant de prendre d'autres analgésiques pour la fièvre, le mal de tête ou d'autres douleurs.

CONTENU DE LA SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC :

- diclofénac sodique
- diméthylsulfoxyde
- éthanol
- glycérine
- propylène glycol
- dans de l'eau purifiée

À RETENIR :

IL FAUT PESER LES RISQUES ET LES AVANTAGES DU PRÉSENT MÉDICAMENT.

AVANT DE PRENDRE CE MÉDICAMENT, AVISEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN SI VOUS:

- ou un membre de votre famille êtes allergique ou avez déjà eu une réaction à la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC (diclofénac sodique) ou à d'autres médicaments anti-inflammatoires (tels que l'acide acétylsalicylique (AAS), le diclofénac, le diflunisal, le fénoprofène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométhacine, le kétoprofène, l'acide méfénamique, le piroxicam, l'acide tiaprofénique, la tolmétine, la nabumétone ou le tenoxicam), ce genre de réaction se manifeste par l'apparition ou l'aggravation d'une sinusite, de l'urticaire, l'apparition ou l'aggravation de l'asthme ou un choc anaphylactique (collapsus subit);

- ou un membre de votre famille a déjà souffert d'asthme, de polypose nasale, de sinusite chronique ou d'urticaire chronique;

- avez des antécédents de maux d'estomac, d'ulcères, des maladies des reins, du foie ou des yeux;

- présentez des anomalies du sang ou de l'urine;

- souffrez d'hypertension artérielle;

- êtes atteint de diabète;

- suivez un régime prescrit, par ex., régime à faible teneur en sel ou en sucre;

- êtes enceinte ou vous avez l'intention de concevoir pendant que vous utilisez la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC;

- allaitez ou vous avez l'intention d'allaiter pendant que vous utilisez la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC;

- prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) tels que d'autres AINS, des médicaments pour l'hypertension artérielle, des médicaments pour éclaircir le sang, des corticostéroïdes, du méthotrexate, de la cyclosporine, du lithium, de la phénytoïne, des anti-bactériens quinoloniques, du probénécide, de la sulfapyrazone ou du voriconazole;

- souffrez de maladies inflammatoires actives du système gastro-intestinal (c'est-à-dire, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse) ;

- avez d'autres problèmes de santé comme l'abus d'alcool, des problèmes de saignement, une maladie des reins, du foie ou du sang.;

- avez des réactions allergiques à n'importe quel autre ingrédient de ce médicament (voir « Contenu de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC »);

PENDANT VOTRE TRAITEMENT:

-si vous consultez un autre médecin, un dentiste ou un pharmacien avisez-le que vous utilisez ce médicament;

-chez quelques personnes, certains AINS peuvent entraîner de la somnolence ou de la fatigue. Faites attention en conduisant ou en participant à des activités qui demandent de la vigilance, si vous vous sentez somnolent, étourdi, ou si vous avez des vertiges après avoir utilisé ce médicament;

-consultez votre médecin si vous n'éprouvez aucun soulagement de votre arthrite ou si n'importe quel problème surgit;

-rapportez toute réaction indésirable à votre médecin. Ceci est très important, car cela aidera à déceler ou à prévenir d'éventuelles complications;

-les problèmes d'estomac sont plus susceptibles de se développer si vous buvez des boissons alcoolisées. Donc, évitez les boissons alcoolisées pendant la durée du traitement avec ce médicament;

-consultez immédiatement votre médecin si vous ressentez une faiblesse pendant le traitement, ou si vous vomissez du sang ou si vous avez du sang dans vos selles ou si celles-ci sont noirâtres;

-le traitement peut rendre certaines personnes hypersensibles au rayonnement solaire. Le cas échéant, l'exposition, même brève, à la lumière du soleil ou à une lampe à rayons ultraviolets peut provoquer un coup de soleil, l'apparition de cloques sur la peau, une éruption cutanée, des rougeurs, des démangeaisons, une décoloration de la peau ou des troubles de la vision. Si vous subissez une de ces réactions, parlez-en à votre médecin.

-consultez immédiatement votre médecin si vous ressentez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres symptômes grippaux, surtout si ceux-ci se manifestent juste avant une éruption cutanée ou accompagnent une réaction de cette nature. Il peut s'agir, quoique très rarement, des premiers signes d'une réaction grave au médicament.

-cessez de prendre la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC et consultez votre médecin immédiatement en cas d'apparition de nausée, de fatigue, de léthargie, de diarrhée, de prurit, de jaunisse, de sensibilité du quadrant supérieur droit, car ces signes peuvent indiquer des problèmes hépatiques;

-DES VISITES DE CONTRÔLE MÉDICAL RÉGULIÈRES SONT ESSENTIELLES.

EFFETS SECONDAIRES DE CE MÉDICAMENT:

En plus de ses effets bénéfiques, la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC, comme tous les autres AINS, peut entraîner des réactions indésirables, notamment lorsqu'il est utilisé pendant longtemps ou à des doses élevées.

Il arrive souvent que les patients âgés, frêles ou affaiblis souffrent d'effets secondaires plus fréquents ou plus graves avec les AINS oraux. Lors des études cliniques avec la solution de diclofénac sodique, cette augmentation n'a pas été observée.

Bien que ces effets secondaires ne soient pas tous communs, ils peuvent nécessiter l'intervention d'un médecin lorsqu'ils surviennent.

CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN IMMÉDIATEMENT SI VOUS NOTEZ L'UN DES EFFETS SUIVANTS :

- selles sanglantes ou noires;
- essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou serrement à la poitrine;
- éruption cutanée, urticaire ou enflure, démangeaisons;
- vomissements ou indigestion persistante, nausées, douleurs d'estomac ou diarrhée;
- décoloration jaunâtre de la peau ou des yeux;
- n'importe quel changement dans la quantité ou la couleur de votre urine (rouge foncé ou brune);
- miction douloureuse ou difficile; augmentation de la fréquence de miction;

- enflure des pieds ou du bas des jambes;
- malaise, fatigue, perte d'appétit;
- vision brouillée ou tout trouble de la vision;
- confusion mentale, dépression, vertige, étourdissement, insomnie;
- problèmes de l'ouïe;
- réactions cutanées persistantes au point d'application, y compris la sécheresse, les picotements, la démangeaison ou les éruptions;
- mauvaise haleine, haleine sentant l'ail ou odeur corporelle inhabituelle;
- somnolence et maux de tête.

CESSEZ DE PRENDRE LA SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC ET CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN IMMÉDIATEMENT EN PRÉSENCE D'UN DES SIGNES SUIVANTS :

-nausée, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, jaunisse, sensibilité du quadrant supérieur droit et symptômes grippaux.

D'autres effets secondaires non cités ci-dessus peuvent survenir chez certains patients. Si vous notez n'importe quel autre effet, consultez votre médecin.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé auprès du Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345 ;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais, 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POSOLOGIE :

Pour profiter au maximum des bienfaits de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC, vous devriez l'appliquer régulièrement, exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Un soulagement incomplet peut en résulter si vous ne suivez pas soigneusement les directives.

La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC est destinée à l'usage externe seulement. Pour de meilleurs résultats, suivez soigneusement ces directives :

- appliquez la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC sur une peau propre et sèche;
- n'utilisez pas sous un pansement ou un bandage ;
- placez 10 gouttes de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC dans votre main, ou directement sur votre genou;
- étalez la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC régulièrement sur le devant, sur l'arrière et sur les côtés de votre genou;

- répétez cette procédure jusqu'à ce que vous ayez appliqué 40 ou 50 gouttes (selon la dose recommandée) et que votre genou soit complètement recouvert;
- répétez la procédure pour l'autre genou;
- laissez sécher la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC pendant quelques minutes;
- évitez le contact des fibres synthétiques avec la peau encore humide de l'application de la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC;
- n'appliquez pas la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC sur la peau ouverte, écorchée ou infectée;
- évitez le contact avec les yeux ou les membranes des muqueuses;
- après l'application, lavez-vous les mains;
- suivez la même procédure trois fois par jour (pour 50 gouttes) **ou** quatre fois par jour (pour 40 gouttes), à des intervalles réguliers;
- n'appliquez aucun autre médicament sur la zone traitée;
- utilisez toujours la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC selon les directives de votre médecin ;

La SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC ne devrait pas être utilisée pendant plus de trois mois.

Si le médicament ne vous procure pas un soulagement adéquat des symptômes, parlez-en à votre médecin avant d'arrêter d'utiliser la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC. Bien que vous puissiez remarquer un soulagement durant les premiers jours, cela peut prendre une semaine ou plus chez certains patients pour atteindre l'effet maximum.

SI VOUS OUBLIEZ UNE DOSE :

Si vous oubliez un traitement avec la SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC, ne doublez pas la dose suivante. Continuez simplement avec l'application suivante prévue.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

ENTREPOSAGE

Conservez à la température ambiante (15 à 25 °C).

L'EMPLOI DE LA SOLUTION TOPIQUE DE DICLOFÉNAC N'EST PAS RECOMMANDÉ CHEZ LES PATIENTS DE MOINS DE 18 ANS, PUISQUE SON PROFIL D'INNOCUITÉ N'A PAS ÉTÉ ÉVALUÉ POUR CETTE TRANCHE D'ÂGE.

NE CONSERVEZ PAS UN MÉDICAMENT PÉRIMÉ, NI DE MÉDICAMENTS DONT VOUS N'AVEZ PLUS BESOIN.

GARDEZ HORS DE PORTÉE DES ENFANTS.

CE MÉDICAMENT VOUS A ÉTÉ PRESCRIT POUR TRAITER VOTRE PROBLÈME MÉDICAL. N'EN DONNEZ PAS À D'AUTRES PERSONNES.

SI VOUS AVEZ BESOIN DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS SUR CE MÉDICAMENT, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

PHARMACOLOGIE DU DICLOFÉNAC SODIQUE

Le diclofénac sodique est un AINS avec des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action n'est pas entièrement connu, mais on sait qu'il n'agit pas par l'axe hypophyse-surrénale. Le diclofénac inhibe la synthèse des prostaglandines en agissant sur l'action de la synthétase/cyclooxygénase, isoformes 1 et 2 (COX-1 et COX-2). Cet effet inhibiteur peut partiellement expliquer son action. Le diclofénac sodique a démontré un potentiel analgésique excellent lorsqu'il est comparé avec les autres AINS. Le potentiel analgésique du métabolite le plus actif du diclofénac sodique était environ 50 fois inférieur au potentiel du diclofénac sodique lui-même.

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

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

DICLOFÉNAC SODIQUE

Absorption :

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

Solution de diclofénac sodique : Après une seule application de la solution de diclofénac sodique (1,0 mL) sur un seul genou, la concentration plasmatique maximale moyenne de pointe (C_{max})

chez six volontaires était de $9,7 \pm 4,7$ ng/mL après 24 à 48 heures (T_{max}). Le recouvrement total urinaire moyen du diclofénac sodique était de 3,68 %.

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

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

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

L'effet de la solution de diclofénac sodique sur la fonction plaquettaire a été évalué chez 10 patients en bonne santé choisis de façon aléatoire dans l'essai de la pharmacocinétique de multiples doses. Les résultats du temps d'agrégation plaquettaire moyen suivant la stimulation par l'ADP, le collagène, l'épinéphrine et l'acide arachidonique ont indiqué qu'il n'y avait pas d'effet significatif sur l'agrégation plaquettaire après l'application de 40 gouttes de la solution de diclofénac sodique sur chaque genou pendant sept jours.

Distribution :

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

Biotransformation :

Le diclofénac sodique, sans égard à la voie d'administration, une fois absorbé systémiquement, subit une hydroxylation simple et multiple suivie d'une o-méthylation des métabolites hydroxy, produisant les dérivés 3'-, 4'-, 5-hydroxy, 4'-5-hydroxy and 3'-hydroxy-4'-méthoxy du diclofénac sodique. Ces métabolites phénoliques sont pour la plupart inactifs et, avec le composé apparenté, convertis principalement en glucuronides conjugués.

Élimination :

Administration orale: Après l'administration orale, la clairance plasmatique du diclofénac sodique est rapportée à 263 ± 56 mL/minute. La demi-vie terminale moyenne du médicament

dans le plasma est de 1,8 heures. Environ 60 % du médicament et de ses métabolites sont éliminés dans l'urine, le reste par la sécrétion biliaire dans les selles. Plus de 90 % d'une dose administrée par voie orale se retrouve dans les produits d'élimination en 72 heures. Environ 1 % de la dose administrée par voie orale est excrétée inchangée dans l'urine.

Solution de diclofénac sodique :

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

PHARMACOCINÉTIQUE DU DIMÉTHYLSULFOXYDE (DMSO) CHEZ L'HOMME

Après l'application topique, le diméthylsulfoxyde est absorbé et distribué de façon globale à travers les tissus et les liquides corporels. Le diméthylsulfoxyde est détectable dans le sérum après 5 minutes. La concentration sérique de pointe survient en 4 à 6 heures. Le DMSO est métabolisé par oxydation en diméthyl sulfone ou par réduction en diméthyle sulfure. Le diméthylsulfoxyde et la diméthyle sulfone sont excrétés dans l'urine et les selles. Le diméthyle sulfure est un gaz volatile qui s'élimine par la respiration et par la peau, et est responsable de l'odeur d'ail remarquée parfois par certains patients. Des traces persistent dans le sérum pour plus de 2 semaines après une instillation intravésicale unique. Aucune accumulation résiduelle de diméthylsulfoxyde n'a été constatée chez les patients qui ont reçu un traitement prolongé. Après l'administration de multiples doses de la solution de diclofénac sodique, à raison de 40 gouttes (pour un genou) ou de 80 gouttes (pour les deux genoux) *q.i.d.* pendant 84 jours, la concentration plasmatique moyenne de diclofénac sodique était de $8,95 \pm 9,17$ ng/mL. La concentration moyenne totale du diméthylsulfoxyde dans le sang était de $647,8 \pm 659,3$ ng/mL chez 18 patients jusqu'à six heures suivant la dernière application.

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

Dans le cadre d'un essai ouvert de la pharmacocinétique de multiples doses, un total de 80 gouttes de la solution de diclofénac sodique (40 gouttes par genou) ont été appliquées sur les deux genoux pendant sept jours, la dose finale étant administrée le matin du 8^e jour. Le diméthylsulfoxyde a atteint une concentration plasmatique à l'état d'équilibre ou près de l'état d'équilibre au 6^e jour. Après la dernière dose de la solution de diclofénac sodique au 8^e jour, la C_{\max} moyenne du diméthylsulfoxyde était de $1,2$ µg/mL, et le T_{\max} moyen était de 3,8 h. La demi-vie terminale apparente moyenne ($t_{1/2}$) était de 43 h. La diméthylsulfone a atteint des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ou près de l'état d'équilibre au 6^e jour. Après la dernière dose de la solution de diclofénac sodique au 8^e jour, la C_{\max} de la diméthylsulfone était de $18,0$ µg/mL, et le T_{\max} moyen était de 9,4 h.

ÉTUDES TOXICOLOGIQUES CHEZ LES ANIMAUX

Toxicité aiguë

DICLOFÉNAC SODIQUE :

Espèces	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg
Souris	p.o.	389
	i.v.	133
Rat	p.o.	173
	i.v.	106
Cochon d'Inde	p.o.	1110
	i.v.	127
Lapin	p.o.	194

Les symptômes comprennent la bradycardie et les convulsions. Les observations les plus fréquentes à l'autopsie des animaux décédés étaient l'irritation et la perforation gastriques et leurs séquelles.

DIMÉTHYLSULFOXYDE :

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

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

Études de toxicité à long terme

DICLOFÉNAC SODIQUE:

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

Le diclofénac sodique, administré par voie orale une fois par jour à des babouins (*Papio spp.*), à

des doses de 0, 5, 15 (réduite à 10 au 254^e jour) et de 50 (réduite à 30 au 38^e jour) mg/kg/jour, jusqu'à 52 semaines, a causé une ulcération du tractus gastro-intestinal, de la constipation et de la diarrhée occasionnelle. Dans tous les groupes recevant du diclofénac, il y avait une chute reliée à la dose du taux d'albumine sérique. Dans les groupes de recouvrement (contrôlé, faible et intermédiaire) aucune lésion intestinale n'était présente.

DIMÉTHYLESULFOXYDE :

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

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

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

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

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

gastro-entéropathie hémorragique.

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

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

Études de la reproduction

DICLOFÉNAC SODIQUE :

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

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

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

DIMÉTHYLSULFOXYDE:

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

Études de mutagénicité

Solution de diclofénac sodique

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

Essai de mutagénicité de la solution de diclofénac sodique dans l'essai de mutation inverse de *Salmonella Typhimurium* (in vitro)

Aucun effet mutagène n'a été observé pour la solution de diclofénac sodique, évalué jusqu'à 5 000 µg/plaque, dans aucune des souches étudiées dans les deux essais, avec ou sans activation métabolique.

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

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

DICLOFÉNAC SODIQUE :

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

DIMÉTHYLSULFOXYDE :

Le DMSO a été étudié avec le test de Ames sur *S. typhimurium* et s'est avéré non mutagène.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Adeyeye CM and Li PK. Diclofenac sodium. *Anal Prof Drug Sub* 1990; 19:123-44.
2. Brayton CF. Dimethyl sulfoxide (DMSO): A review. *Cornell Vet* 1986; 76:61-90.
3. Caujolle FME, Caujolle DH, Cros SB, Calvet M-MJ. Limits of toxic and teratogenic tolerance of dimethyl sulfoxide. *Ann NY Acad Sci* 1967; 141:110-25.
4. de la Torre JC, Surgeon JW, Ernest T, Wollmann R. Subacute toxicity of intravenous dimethyl sulfoxide in Rhesus monkeys. *J Toxicol Environ Health* 1981; 7:49-57.
5. Faigle JW, Bottcher I, Godbillon J, Kriemler HP, Schlumph E, Schneider W, Schweizer A, Stierlin H, Winkler T. A new metabolite of diclofenac sodium in human plasma. *Xenobiotica* 1998; 18(10):1191-7.
6. Hiramatsu Y, Akita S, Salamin PA, Maier R. Assessment of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in animal models. *Arzneim - Forsh./Drug Res* 1990; 40(II) 10:1117-1124.
7. Jobin F and Gagnon FT. Inhibition of human platelet aggregation by a dibenzazepine compound (GP 44296) and by N-(2,6-dichlorophenyl)-o-amino-phenylacetic acid (GP 45840). *Can J Physiol Pharmacol* 1971; 49:479-81.
8. Kadotani S, Arisawa M, Maruyama HB. Mutagenicity examination of several nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bacterial systems. *Mutat* 1984; 138: 133-6.
9. Kyuki K, Shibuya T, Tsurumi K, Fujimura H. Anti-inflammatory effect of diclofenac sodium ointment (cream) in topical application. *Japan J Pharmacol* 1983; 33:121-32.
10. McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 Chemicals. *Proc Nat Acad Sci USA* 1975; 72(12):5135-9.
11. Mennasse R, Hedwall PR, Kraetz J, Pericin C, Riesterer L, Sallmann A, Ziel R, Jaques R. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. *Scand J Rheum* 1978; Suppl. 22:5-16.
12. Rosenkrantz H, Hadidian Z, Seay H, Mason MM. Dimethyl Sulfoxide: its steroid solubility and endocrinologic and pharmacologic-toxicologic characteristics. *Cancer Chemother Rep* 1963; 31:7-24.
13. Rubin LF, Mattis PA. Dimethyl sulfoxide: lens changes in dogs during oral administration. *Science* 1966; 153:83-4.

14. Rubin LF, Barnett KC. Ocular effects of oral and dermal application of dimethyl sulfoxide in animals. *Ann NY Acad Sci* 1967; 141:333-45.
15. Smith ER, Hadidian Z, Mason MM. Single- and repeated-dose toxicity of dimethyl sulfoxide *Ann NY Acad Sci* 1967; 142:96-109.
16. Swanson BN. Medical Use of Dimethyl Sulfoxide (DMSO). *Rev Clin and Basic Pharm* 1985; 5:1-33.
17. Vagin EE, Carson S, Cannon G. Chronic toxicity of DMSO in primates. *Toxicol Appl. Pharmacol* 1970; 16:606-12.
18. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella Mutagenicity Tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Molecular Mutagen* 1992; 19(21):2-141
19. PENNSAID[®], monographie de produit, Laboratoires Paladin Inc., Numéro de contrôle de la présentation : 140495, date de préparation : Le 25 octobre 2010.