

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrGD^{MD}-diclofenac/misoprostol 50

comprimés entérosolubles de diclofénac sodique et de misoprostol
50 mg de diclofénac/200 mcg de misoprostol, pour la voie orale

PrGD^{MD}-diclofenac/misoprostol 75

comprimés entérosolubles de diclofénac sodique et de misoprostol
75 mg de diclofénac/200 mcg de misoprostol, pour la voie orale

AINS associé à un agent cytoprotecteur

GenMed, division de Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5
www.pfizer.ca

Date d'autorisation initiale :
26 janvier 2010

Date de révision :
22 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285644

GD est une marque déposée de Pfizer Canada SRI
GenMed, division de Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI 2022

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2022-02
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2022-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané	2022-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané	2024-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2022-02

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	6
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 PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Femmes qui allaitent	20
7.1.3 Enfants	20
7.1.4 Personnes âgées	20

8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	20
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	20
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	20
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	23
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	23
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	24
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	24
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	24
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
9.3	Interactions médicament-comportement.....	26
9.4	Interactions médicament-médicament	26
9.5	Interactions médicament-aliment	29
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	29
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	29
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
10.1	Mode d'action.....	29
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique.....	29
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	31
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		32
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	33
14.1	Essais cliniques par indication	33
15	MICROBIOLOGIE.....	34
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	34
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

GD-diclofenac/misoprostol (diclofénac sodique et misoprostol) est indiqué pour :

- le soulagement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose, à titre de traitement de courte ou de longue durée.

Dans le présent document, l'abréviation « AINS » désigne les termes « anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs » et « anti-inflammatoires non stéroïdiens du sous-groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) », à moins d'indication contraire.

Le diclofénac, particulièrement aux doses les plus élevées, est associé à un risque accru de complications cardiovasculaires graves, comparable à celui qui est associé aux inhibiteurs de la COX-2 et à l'ibuprofène à forte dose. Chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (y compris une cardiopathie ischémique, une maladie vasculaire cérébrale et/ou une insuffisance cardiaque congestive des classes II à IV de la NYHA), il convient d'envisager d'abord des démarches thérapeutiques excluant la prise d'AINS, particulièrement les inhibiteurs de la COX-2, l'ibuprofène et le diclofénac (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Chez les patients présentant une vulnérabilité accrue aux effets indésirables digestifs, il convient d'envisager d'abord des stratégies de prise en charge qui excluent l'utilisation d'AINS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

GD-diclofenac/misoprostol ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible, afin de réduire au minimum le risque de complications cardiovasculaires et gastro-intestinales (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

GD-diclofenac/misoprostol étant un AINS, il ne traite PAS la maladie et n'empêche pas sa progression.

GD-diclofenac/misoprostol, en tant qu'AINS, ne fait que soulager les symptômes de la maladie et réduire l'inflammation, tant que le patient continue à le prendre.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : GD-diclofenac/misoprostol est contre-indiqué chez les enfants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données des études cliniques et de pharmacovigilance laissent envisager que l'utilisation chez les patients âgés est associée à des différences sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

GD-diclofenac/misoprostol (diclofénac sodique et misoprostol) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- En contexte périopératoire dans les cas de pontage aortocoronarien. Bien que GD-diclofenac/misoprostol n'ait pas fait l'objet d'études chez des patients ayant subi une telle

intervention, l'emploi d'un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 étudié dans ce contexte a donné lieu à une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires / thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie chirurgicale et de complications touchant la plaie sternale.

- Chez les femmes enceintes ou les femmes chez qui une grossesse n'est pas exclue. Les femmes en âge de procréer doivent être bien renseignées sur le potentiel abortif du misoprostol ainsi que sur l'importance d'utiliser une méthode de contraception efficace (contraceptif oral ou stérilet) et de prévenir la grossesse durant le traitement (*voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)*).
- En cas de prolongation de l'accouchement.
- Chez les femmes qui allaitent, en raison du risque d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé (*voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)*).
- En présence d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)*).
- Lorsqu'il y a hypersensibilité connue ou présumée au diclofénac sodique, au misoprostol, à un autre AINS, à un ingrédient de la présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Chez les patients qui ont eu une crise d'asthme, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique après avoir pris de l'aspirine ou un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certains. En outre, les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus exposent les patients à un risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a pas entraîné de manifestations indésirables. On doit aussi tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire](#)*).
- Chez les patients présentant un ulcère gastrique/duodéal/gastroduodéal en poussée évolutive, une hémorragie digestive, des antécédents d'ulcération récurrente ou une maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif.
- En présence d'une hémorragie vasculaire cérébrale ou de tout autre trouble hémorragique.
- En présence d'une maladie inflammatoire de l'intestin.
- En présence d'une insuffisance hépatique marquée ou d'une hépatopathie évolutive (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)*).
- Lorsque la fonction rénale est lourdement altérée ou détériorée (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s). La surveillance s'impose chez les sujets qui présentent une atteinte rénale de gravité moindre en raison du risque de détérioration de leur fonction rénale lorsqu'ils prennent des AINS (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)*).
- Hyperkaliémie avérée (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique](#)*).
- Chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).
- L'emploi concomitant de diclofénac et d'autres AINS est contre-indiqué, étant donné l'absence de

données étayant l'obtention d'un effet synergique bénéfique et le risque d'effets indésirables additifs (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Risque de complications cardiovasculaires : maladie cardiovasculaire (y compris cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale et insuffisance cardiaque congestive des classes II à IV de la NYHA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)).**
- **Le diclofénac est associé à une augmentation du risque de complications thrombotiques cardiovasculaires graves (p. ex., infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) pouvant être mortelles. Ce risque accru est comparable à celui qui est associé aux inhibiteurs de la COX-2 et à l'ibuprofène à forte dose. Le risque de complications thrombotiques cardiovasculaires graves peut s'élever dès le début du traitement et continuer d'augmenter de pair avec la durée du traitement. Le risque peut augmenter en fonction de la dose. Les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque plus élevé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)).**
- **Chez les patients exposés à un risque élevé de complications cardiovasculaires, il convient d'envisager d'abord des démarches thérapeutiques EXCLUANT la prise d'AINS, particulièrement les inhibiteurs de la COX-2, l'ibuprofène et le diclofénac. Pour réduire au minimum le risque de manifestation cardiovasculaire indésirable, il faut prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.**
- **L'emploi de GD-diclofénac/misoprostol n'est pas recommandé chez les patients qui sont déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque congestive des classes II à IV de la NYHA, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique), d'une maladie vasculaire cérébrale, d'hypertension non maîtrisée, ou qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). Ces patients ne doivent être traités par GD-diclofénac/misoprostol qu'après une évaluation attentive de leur cas.**
- **L'emploi d'un AINS, comme GD-diclofénac/misoprostol, peut, par l'intermédiaire d'un mécanisme rénal, favoriser la rétention sodée d'une manière qui est fonction de la dose administrée, ce qui peut faire augmenter la tension artérielle ou exacerber une insuffisance cardiaque existante (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique](#)).**
- **Risque de complications digestives (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif](#)).**
- **Comme les autres AINS, GD-diclofénac/misoprostol est associé à une fréquence accrue de manifestations gastro-intestinales indésirables (telles les ulcérations, les perforations et les obstructions gastroduodénales et les hémorragies gastro-intestinales).**
- **Risque durant la grossesse : GD-diclofénac/misoprostol est CONTRE-INDIQUÉ chez les femmes enceintes (durant tous les trimestres de la grossesse) ou celles chez qui une grossesse n'a pas été exclue, ainsi que dans les cas de prolongation de l'accouchement. L'administration de**

misoprostol à des femmes enceintes provoque des contractions utérines et est associée à des cas d'avortement, d'accouchement avant terme, d'anomalies congénitales et de mort fœtale ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

GD-diclofenac/misoprostol ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible, afin de réduire au minimum le risque de complications cardiovasculaires et gastro-intestinales ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Personnes âgées** : Il faut réduire la posologie à la plus faible dose permettant de maîtriser les symptômes et surveiller étroitement l'état du patient, en ajustant la posologie au besoin ([voir 7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Maladie cardiovasculaire ou facteurs de risque cardiovasculaire** : L'emploi de GD-diclofenac/misoprostol (diclofénac sodique) n'est pas recommandé chez les patients qui sont déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque congestive des classes II à IV de la NYHA, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique), d'une maladie vasculaire cérébrale, d'hypertension non maîtrisée, ou qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). Ces patients ne doivent être traités par GD-diclofenac/misoprostol qu'après une évaluation attentive de leur cas ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).
- **Insuffisance rénale** : Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée, il faut envisager d'administrer la plus faible dose de GD-diclofenac/misoprostol et surveiller étroitement l'état du patient ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)). GD-diclofenac/misoprostol est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale marquée (clairance estimée de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Insuffisance hépatique** : Si GD-diclofenac/misoprostol doit être administré en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée, il faut surveiller étroitement l'état du patient ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)). GD-diclofenac/misoprostol est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance hépatique marquée ou d'hépatopathie évolutive ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La biotransformation du diclofénac s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. On doit user de prudence si l'on prescrit le diclofénac à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9 ([voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). La prudence est de mise lorsqu'on prescrit GD-diclofenac/misoprostol avec des médicaments reconnus comme étant hépatotoxiques (p. ex., antibiotiques et antiépileptiques).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- GD-diclofenac/misoprostol ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible et pour la durée de traitement la plus courte possible chez chaque patient ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- La dose quotidienne recommandée de GD-diclofenac/misoprostol (diclofénac sodique et misoprostol) pour le traitement par voie orale des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose est de 100 mg, fractionnés en deux prises (50 mg 2 f.p.j.) ([voir 7 MISES](#)

EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire).

- La dose quotidienne maximale recommandée est de 100 mg.

4.4 Administration

- Il faut avaler les comprimés GD-diclofenac/misoprostol en entier, **immédiatement après un repas ou avec une collation ou du lait.**

4.5 Dose omise

Si on oublie de prendre une dose de GD-diclofenac/misoprostol, il faut simplement prendre la dose suivante à l'heure habituelle, sans la doubler pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Diclofénac sodique

Il n'existe pas d'antidote spécifique du diclofénac. En cas de surdosage, on doit empêcher l'absorption de cet agent le plus vite possible en provoquant le vomissement, en réalisant un lavage gastrique ou en administrant du charbon activé.

Il faut prendre des mesures de soutien et appliquer un traitement symptomatique en cas de complications telles que la somnolence, la confusion, l'hypotonie générale, l'hypotension, l'insuffisance rénale, les convulsions, l'irritation du tube digestif et la dépression respiratoire. On peut aussi envisager le recours à des mesures visant à accélérer l'élimination du produit (diurèse forcée, hémoperfusion, dialyse), mais ces mesures peuvent être d'une utilité limitée en raison de la forte affinité du médicament pour les protéines plasmatiques et de son importante biotransformation (99 % de la dose de diclofénac et près de 90 % de l'acide de misoprostol se lient aux protéines).

Misoprostol

La dose de misoprostol toxique pour l'humain n'a pas été établie. Des doses cumulées de 1600 mcg/jour ont été tolérées sans causer d'autres symptômes que des malaises digestifs.

La sédation, les tremblements, les convulsions, la dyspnée, les douleurs abdominales, la diarrhée, la fièvre, les palpitations, l'hypotension et la bradycardie sont des signes cliniques pouvant témoigner d'un surdosage. Le traitement doit viser les symptômes et comprendre des mesures de soutien.

On ignore si l'acide de misoprostol peut être éliminé par la dialyse. Le misoprostol étant métabolisé comme un acide gras, il est toutefois peu probable que la dialyse constitue un traitement approprié en cas de surdosage.

L'administration par voie orale de charbon activé peut contribuer à réduire l'absorption du diclofénac et du misoprostol.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 50 mg de diclofénac sodique et 200 mcg de misoprostol Comprimés : 75 mg de diclofénac sodique et 200 mcg de misoprostol	Silice colloïdale, amidon de maïs, crospovidone, huile de ricin hydrogénée, hypromellose, lactose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, cellulose microcristalline, povidone K-30, hydroxyde de sodium, talc, citrate d'éthyle

Les comprimés GD-diclofenac/misoprostol 50 (diclofénac sodique et misoprostol), blancs à blanchâtres, ronds et biconvexes, portent l'inscription « SEARLE » au-dessus du nombre « 1411 » sur un côté et 4 lettres « A » disposées en cercle sur le pourtour de l'autre côté, dont le centre est gravé du nombre « 50 ». Chaque comprimé est constitué d'un noyau entérosoluble contenant 50 mg de diclofénac sodique et enrobé d'une couche extérieure contenant 200 mcg de misoprostol. Flacons de 250 comprimés.

Les comprimés GD-diclofenac/misoprostol 75, blancs à blanchâtres, ronds et biconvexes, portent l'inscription « SEARLE » au-dessus du nombre « 1421 » sur un côté et 4 lettres « A » disposées en cercle sur le pourtour de l'autre côté dont le centre est gravé du nombre « 75 ». Chaque comprimé est constitué d'un noyau entérosoluble contenant 75 mg de diclofénac sodique et enrobé d'une couche extérieure contenant 200 mcg de misoprostol. Flacons de 250 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

Les patients frêles ou affaiblis pourraient moins bien tolérer les effets indésirables de leur traitement; des précautions particulières doivent par conséquent être prises lorsqu'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque d'effet indésirable, il faut prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.** Comme c'est le cas avec les autres AINS, il faut être prudent lorsqu'on traite une personne âgée, celle-ci risquant davantage de présenter une atteinte rénale, hépatique ou cardiaque. On devrait privilégier d'autres formes de traitement que les AINS chez les patients très exposés à ce type de risque.

L'emploi concomitant de diclofénac/misoprostol et d'autres AINS, à l'exception de faibles doses d'AAS en prophylaxie cardiovasculaire, n'est PAS recommandé en raison de l'absence de toute preuve démontrant un effet bénéfique synergique et du risque d'effets indésirables additifs, y compris des ulcères du tube digestif et des hémorragies digestives ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique \[AAS\] et autres AINS](#)).

Comme c'est le cas pour d'autres anti-inflammatoires, GD-diclofenac/misoprostol peut masquer les signes habituels d'infection, tels que la fièvre.

Cancérogénèse et mutagenèse

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

Appareil cardiovasculaire

Le diclofénac est associé à une augmentation du risque de complications thrombotiques cardiovasculaires graves (p. ex., infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) pouvant être mortelles. Ce risque accru est comparable à celui qui est associé aux inhibiteurs de la COX-2 et à l'ibuprofène à forte dose. Le risque de complications thrombotiques cardiovasculaires graves peut s'élever dès le début du traitement et continuer d'augmenter de pair avec la durée du traitement. Le risque peut augmenter en fonction de la dose. Les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque plus élevé (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Les résultats de méta-analyses d'essais cliniques avec répartition aléatoire ayant comparé plusieurs AINS portent à croire que le diclofénac, particulièrement à doses élevées, est associé à un risque accru de manifestations cardiovasculaires comparable à celui qui est associé aux inhibiteurs de la COX-2 et à l'ibuprofène à forte dose. Les résultats d'études d'observation d'envergure menées auprès de la population générale corroborent aussi ces observations. Des études d'observation ont montré que le risque de complications thrombotiques cardiovasculaires s'est élevé dès les premières semaines du traitement. Ce risque a augmenté de pair avec la durée du traitement par un AINS. L'augmentation relative du risque de complications thrombotiques cardiovasculaires graves durant un traitement par un AINS semble être similaire chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque cardiovasculaire et chez ceux qui n'en présentent pas. Cependant, chez ceux qui présentaient une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque cardiovasculaire durant le traitement, le risque absolu d'accidents thrombotiques cardiovasculaires graves était plus élevé, compte tenu de leur taux initial plus élevé.

Comme les risques cardiovasculaires liés à l'emploi du diclofénac peuvent augmenter en fonction de la dose et de la durée de l'exposition, il faut prescrire la dose efficace la plus faible durant la plus courte période possible. La nécessité du soulagement symptomatique chez le patient de même que sa réponse au traitement doivent être réévaluées régulièrement.

Les patients doivent demeurer attentifs aux signes et aux symptômes de manifestations thrombotiques artérielles graves (p. ex. douleur thoracique, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution), qui peuvent se manifester sans signes avant-coureurs. On doit aviser les patients de consulter immédiatement un médecin le cas échéant.

L'emploi d'un AINS, comme GD-diclofenac/misoprostol, peut provoquer une hypertension ou aggraver une hypertension existante, ce qui peut accroître le risque de manifestations cardiovasculaires, tel que décrit ci-après. Par conséquent, une surveillance régulière de la tension artérielle s'impose. Il faut envisager l'arrêt du traitement par GD-diclofenac/misoprostol si l'hypertension apparaît ou s'aggrave.

L'emploi d'un AINS, comme GD-diclofenac/misoprostol, peut provoquer une rétention liquidienne et un œdème, et pourrait exacerber une insuffisance cardiaque par le jeu d'un mécanisme rénal (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique](#)).

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit GD-diclofenac/misoprostol à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou de néphropathie, tels que ceux qui sont mentionnés ci-après (liste NON exhaustive) :

- hypertension
- dyslipidémie/hyperlipidémie
- diabète
- insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV de la NYHA)
- cardiopathie ischémique
- artériopathie périphérique
- tabagisme
- clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s
- infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine de poitrine
- accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire

S'il y a lieu, ces patients ne doivent être traités qu'après une évaluation attentive de leur cas (*voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)*).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients qui éprouvent des troubles visuels, des étourdissements, des vertiges, de la somnolence ou d'autres troubles du système nerveux central pendant le traitement par GD-diclofenac/misoprostol doivent éviter de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner une machine.

Système endocrinien et métabolisme

Le traitement par les AINS comporte un risque d'hyperkaliémie, surtout chez les sujets atteints d'affections telles que le diabète ou l'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez ceux qui reçoivent en concomitance des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. On recommande des dosages périodiques des électrolytes sériques durant un traitement de longue durée, surtout chez les personnes exposées à un tel risque.

Corticoïdes : GD-diclofenac/misoprostol (diclofénac sodique et misoprostol) n'est PAS un substitut des corticoïdes. Il ne permet PAS de traiter l'insuffisance corticosurrénalienne. L'arrêt brusque d'un traitement par un corticoïde peut exacerber les manifestations d'une maladie répondant à la corticothérapie. Si on doit interrompre la corticothérapie chez un patient qui suit un traitement de longue durée, on doit prendre soin d'y aller graduellement (*voir [9.4 Interactions médicament-médicament- Glucocorticoïdes](#)*).

Appareil digestif

La présence de misoprostol dans le produit peut offrir une protection contre les effets nocifs de l'autre composant, le diclofénac, sur la muqueuse.

Toutefois, des effets toxiques importants d'ordre digestif, parfois graves et occasionnellement mortels, tels que l'ulcération gastroduodénale/duodénale, l'inflammation, la perforation, l'obstruction et l'hémorragie digestives, peuvent se produire à n'importe quel moment, en présence ou en l'absence de symptômes, durant le traitement par un AINS, y compris GD-diclofenac/misoprostol (diclofénac sodique et misoprostol). La prudence est de rigueur lorsqu'on administre un AINS, y compris GD-diclofenac/misoprostol, à des patients ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux ou une affection gastro-intestinale évolutive, comme une ulcération, des saignements ou une affection

inflammatoire. La plupart des cas de mortalité rapportés spontanément à la suite de réactions digestives sont survenus chez des sujets âgés ou affaiblis, de sorte que le traitement de cette population par des AINS mérite une attention toute particulière. **Pour réduire au minimum le risque de réaction digestive grave, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.** On devrait privilégier d'autres formes de traitement que les AINS chez les patients très exposés à ce type de risque (*voir [7.1.4 Personnes âgées](#)*).

Des troubles digestifs bénins, comme la dyspepsie, sont courants et peuvent également se manifester en tout temps. Le médecin doit donc être vigilant à l'égard des ulcérations et des saignements chez les patients traités par des AINS, même en l'absence d'antécédents de symptômes digestifs.

On recommande d'informer les patients des signes et des symptômes d'une réaction toxique digestive grave et de leur indiquer de cesser la prise de GD-diclofenac/misoprostol et de consulter immédiatement un médecin s'ils en observent l'apparition. Puisqu'une ulcération ou une hémorragie gastro-intestinales graves peuvent se produire en l'absence de symptômes avant-coureurs, le médecin doit effectuer le suivi du traitement de longue durée en réalisant le dosage périodique de l'hémoglobine et en surveillant avec vigilance les signes et symptômes d'ulcération et d'hémorragie.

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 qui éprouvent une manifestation grave touchant le tube digestif supérieur au cours du traitement par un AINS ne présentent pas de symptômes. On a établi qu'environ 1 % des patients traités durant 3 à 6 mois et environ 2 à 4 % de ceux traités durant 1 an subissent des ulcères, des hémorragies macroscopiques ou des perforations au niveau du tube digestif supérieur attribuables aux AINS. Cette tendance se maintient avec la poursuite du traitement; la probabilité de manifestation digestive grave augmente donc avec la durée du traitement. Néanmoins, le traitement de courte durée n'est pas pour autant dénué de risques.

Il faut user de prudence lorsqu'on prescrit GD-diclofenac/misoprostol à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal/duodéal ou d'hémorragie digestive, car ces personnes, lorsqu'elles prennent un AINS, sont exposées à un risque d'hémorragie digestive plus de 10 fois supérieur à celui des patients 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 digestives, mentionnons l'infection à *Helicobacter pylori*, le vieillissement, le traitement prolongé par un AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'appartenance au sexe féminin, un mauvais état de santé général et l'emploi concomitant d'un médicament appartenant à l'une des classes suivantes :

- anticoagulants (p. ex., la warfarine);
- antiplaquettaires (p. ex., l'AAS, le clopidogrel);
- corticoïdes pour administration orale (p. ex., la prednisone);
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex., le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline).

En cas d'ulcération présumée ou confirmée, ou d'hémorragie digestive, il faut cesser immédiatement le traitement par GD-diclofenac/misoprostol, entreprendre un traitement approprié et mettre le patient sous étroite surveillance.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis de cerner un groupe quelconque de patients nullement exposés au risque d'ulcération ou d'hémorragie. Les résultats des études réalisées jusqu'à présent indiquent par ailleurs que tous les AINS peuvent avoir des effets indésirables sur le tube digestif. Bien

qu'on ne dispose toujours pas de données faisant nettement état de différences relatives au risque entre les divers AINS, il est possible que de telles différences soient démontrées dans l'avenir.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS peuvent entraîner des signes ou des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, fréquence mictionnelle accrue), une hématurie ou une cystite. Ces signes et symptômes peuvent se manifester à tout moment du traitement et, dans certains cas, ils se sont aggravés avec sa poursuite. Si de telles manifestations surviennent chez un patient traité par GD-diclofenac/misoprostol (diclofénac sodique et misoprostol), on doit, en l'absence d'une autre explication, mettre immédiatement fin au traitement et vérifier si cette mesure provoque la disparition des signes et symptômes. Cette mesure doit précéder tout examen urologique ou traitement.

Chez la femme ménopausée, le saignement vaginal peut être lié à l'administration de GD-diclofenac/misoprostol. Dans pareil cas, le bilan diagnostique visera à écarter toute affection gynécologique (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).

Système sanguin et lymphatique

Les AINS inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences fâcheuses (p. ex., les patients qui prennent des anticoagulants, les patients hémophiles ou ceux qui présentent des troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent GD-diclofenac/misoprostol.

Anticoagulants : L'emploi concomitant d'AINS, y compris le diclofénac/misoprostol, et d'anticoagulants accroît le risque d'hémorragie (digestive ou non) et commande la prudence. Lorsque GD-diclofenac/misoprostol est administré avec des anticoagulants, il faut surveiller étroitement le rapport international normalisé (RIN) (*voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)*).

Il est possible qu'une augmentation des saignements se produise en dépit de la surveillance du RIN pendant le traitement.

Effets antiplaquettaires : Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et peuvent prolonger le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'AAS, leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement moins prononcé, de plus courte durée et réversible. Le misoprostol n'exacerbe pas les effets du diclofénac sur la fonction plaquettaire.

L'efficacité de GD-diclofenac/misoprostol et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'ayant pas été démontrée, ces agents ne doivent PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires en prophylaxie des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Il ne faut par conséquent PAS interrompre un traitement antiplaquettaire (p. ex., par l'AAS) en cours. Selon certaines données, l'utilisation d'un AINS avec l'AAS peut atténuer de façon marquée les effets cardioprotecteurs de l'AAS (*voir [9.4 Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique \[AAS\] et autres AINS](#)*).

L'administration concomitante de GD-diclofenac/misoprostol et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération du tube digestif et de complications connexes.

Dyscrasies sanguines : Des cas d'agranulocytose et d'anémie hémolytique, parfois graves, ont été signalés chez des patients recevant du diclofénac sodique ou du diclofénac/misoprostol.

La survenue d'autres dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie et l'anémie aplasique) associées à l'emploi des AINS est rare, mais peut avoir des conséquences néfastes.

Une anémie peut parfois être observée chez les patients qui reçoivent des AINS, dont GD-diclofenac/misoprostol. Cette manifestation peut être due à une rétention liquidienne, une perte de sang dans le tube digestif ou un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. Les patients qui reçoivent un traitement prolongé par un AINS, y compris GD-diclofenac/misoprostol, doivent faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématocrite s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

À l'instar des autres AINS, GD-diclofenac/misoprostol peut entraîner une augmentation limite des taux d'une ou de plusieurs enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines) chez jusqu'à 15 % des patients. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent s'aggraver, rester pratiquement inchangées ou disparaître. Au cours d'essais cliniques d'une durée de 4 à 12 semaines, on a observé des élévations d'importance clinique des taux d'ALAT et (ou) d'ASAT (portant ces taux à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) chez au plus 2,5 % des patients qui recevaient le diclofénac en association avec du misoprostol ou un placebo. Dans le cadre d'un essai clinique important où des patients ont reçu du diclofénac pendant 18 mois en moyenne, on a observé des hausses des taux d'ALAT ou d'ASAT, portant ces taux à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale chez 3,1 % des patients, et à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale chez 1,3 % des patients. Ces hausses sont en général survenues en l'espace de 1 à 6 mois. Cependant, des manifestations hépatiques d'importance clinique entraînant des hospitalisations se sont produites à différents moments de l'étude, et pas nécessairement au début du traitement. De plus, des élévations plus marquées des transaminases ont été détectées lors d'examens de routine, avant que les patients deviennent symptomatiques ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

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

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

Pour réduire au minimum le risque d'aggravation d'une atteinte hépatique entre le dosage des transaminases, les médecins doivent informer les patients des signes et des symptômes avant-coureurs

d'hépatotoxicité (nausée, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, ictère, sensibilité au niveau du quadrant supérieur droit et symptômes « pseudogrippaux ») et leur indiquer les mesures à prendre s'ils se manifestent. GD-diclofenac/misoprostol est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance hépatique marquée ou d'hépatopathie évolutive. Si l'emploi de GD-diclofenac/misoprostol s'impose malgré la présence d'une altération de la fonction hépatique, il faut mettre le patient sous étroite surveillance.

La prudence est de mise lorsqu'on administre GD-diclofenac/misoprostol à des patients atteints de porphyrie hépatique en raison de la crise qu'il peut déclencher.

Système immunitaire

Réactions anaphylactoïdes : Comme c'est le cas en général avec les AINS, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez des patients qui n'avaient jamais été exposés à GD-diclofenac/misoprostol. Selon les données obtenues depuis la mise sur le marché du produit, de rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients qui prenaient GD-diclofenac/misoprostol. On ne doit pas administrer GD-diclofenac/misoprostol aux patients qui présentent la triade provoquée par l'AAS. Ce complexe symptomatique se produit habituellement chez des patients asthmatiques qui font une rhinite, avec ou sans polyposse nasale, et qui, après avoir pris de l'AAS ou d'autres AINS, sont pris d'un bronchospasme grave pouvant être mortel ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Intolérance à l'AAS : GD-diclofenac/misoprostol ne doit PAS être administré aux patients présentant un syndrome partiel ou complet d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire/œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/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 certains sujets. En outre, les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus exposent les patients à un risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a pas entraîné d'effets indésirables ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Réaction croisée : Les patients allergiques à un AINS peuvent l'être également à n'importe quel autre.

Infection GD-diclofenac/misoprostol, comme les autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Système cardiovasculaire (hypertension) : Il faut surveiller la tension artérielle de façon régulière pendant le traitement par GD-diclofenac/misoprostol.

Fonction hématologique : On doit vérifier l'hémoglobininémie, l'hématocrite ainsi que la numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes des patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris GD-diclofenac/misoprostol, au moindre signe ou symptôme d'anémie, de perte sanguine et de dyscrasie sanguine.

L'administration concomitante de GD-diclofenac/misoprostol et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La concentration plasmatique de lithium (en cas d'utilisation en concomitance avec du lithium) doit être

surveillée (voir [9.4 Interactions médicament-médicament – Lithium](#)).

Fonction hépatique : Il faut évaluer la fonction hépatique (p. ex., taux sérique de transaminases et de bilirubine) dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis la surveiller régulièrement durant le traitement par GD-diclofenac/misoprostol. En présence de signes ou de symptômes de dysfonctionnement hépatique ou d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques, il faut entreprendre un suivi étroit de la fonction hépatique (p. ex., taux sérique de transaminases et de bilirubine) afin de dépister toute réaction hépatique plus grave qui pourrait survenir durant le traitement par GD-diclofenac/misoprostol. Si une anomalie persiste ou s'aggrave, il faut cesser le traitement par GD-diclofenac/misoprostol.

Fonction visuelle : Les patients qui reçoivent un traitement prolongé par GD-diclofenac/misoprostol doivent se soumettre à un examen ophtalmologique périodique; c'est aussi le cas si leur vue devient brouillée ou s'ils constatent une baisse de leur acuité visuelle.

Fonction rénale : On doit exercer une surveillance de la fonction rénale des patients à risque élevé tels que les personnes âgées, les personnes souffrant d'une néphropathie au stade avancé, d'une maladie cardiovasculaire ou de diabète, et les personnes prenant des diurétiques ou des inhibiteurs de l'ECA en concomitance (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Si une anomalie persiste ou s'aggrave, il faut cesser le traitement par GD-diclofenac/misoprostol.

Il faut procéder au dosage périodique des électrolytes, dont le potassium sérique, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent en concomitance des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Parmi les anomalies touchant les paramètres biologiques, mentionnons l'augmentation des taux de phosphatases alcalines, la diminution de l'hématocrite et l'élévation du taux d'ALAT.

Si les anomalies des fonctions rénale, hépatique ou hématologique persistent ou s'aggravent, il faut effectuer un suivi étroit du patient, parce qu'elles peuvent être liées au traitement.

Grossesse : GD-diclofenac/misoprostol est contre-indiqué durant tous les trimestres de la grossesse.

Système nerveux

Certains patients peuvent présenter de la somnolence, des étourdissements, une vision brouillée, des vertiges, de l'acouphène, une perte d'acuité auditive, de l'insomnie ou des symptômes de dépression durant un traitement par un AINS comme GD-diclofenac/misoprostol. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence dans la conduite d'activités exigeant de la vigilance.

Fonction visuelle

On a rapporté des cas de vision brouillée et affaiblie ainsi que de sensibilité à la lumière chez des patients traités par un AINS. En présence de tels symptômes, il faut cesser l'administration de GD-diclofenac/misoprostol et effectuer un examen ophtalmologique. Les patients qui reçoivent GD-diclofenac/misoprostol durant une longue période doivent se soumettre périodiquement à un examen ophtalmologique.

Considérations périopératoires

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

Fonctions mentale et psychique

Certains patients qui prennent du diclofénac peuvent éprouver des symptômes de dépression (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux](#)*).

Fonction rénale

Chez l'animal, l'administration prolongée d'AINS a donné lieu à des cas de nécrose médullaire rénale et à d'autres anomalies du rein. Chez l'humain, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie légère et, parfois, de syndrome néphrotique.

Une insuffisance rénale attribuable aux AINS peut survenir en présence d'une affection prérénale entraînant une réduction du volume sanguin ou du débit sanguin rénal, alors que les prostaglandines rénales exercent un rôle compensatoire dans le maintien de l'irrigation rénale et de la filtration glomérulaire (FG). Dans ce contexte, l'AINS peut entraîner une réduction de la synthèse des prostaglandines et déclencher une décompensation manifeste de la fonction rénale. Les patients les plus exposés à ce type de néphrotoxicité sont ceux qui présentent une insuffisance rénale (FG < 60 mL/min ou 1 mL/s), une déshydratation, une insuffisance cardiaque, une cirrhose ou un dysfonctionnement hépatique, ceux qui suivent un régime hyposodé, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou des diurétiques, ainsi que les patients âgés. On a observé des cas d'insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital chez des patients dont la fonction rénale était normale ou altérée après un traitement de courte durée par un AINS. Même les patients à risque ayant montré qu'ils pouvaient tolérer un AINS dans des conditions stables peuvent connaître une décompensation en période de stress accru (p. ex., déshydratation provoquée par une gastroentérite). L'arrêt de la prise des AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

Le diclofénac et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, il faut utiliser GD-diclofenac/misoprostol avec une grande prudence en présence d'une altération de la fonction rénale. Dans un tel cas, il faut considérer l'administration de doses plus faibles de diclofénac et surveiller étroitement l'état du patient. On doit faire preuve de prudence quand on amorce un traitement par un AINS, tel GD-diclofenac/misoprostol, chez un patient déshydraté. Il est conseillé de réhydrater le patient avant d'entreprendre le traitement. On doit en outre administrer la dose la plus faible possible et surveiller la fonction rénale.

Durant le traitement de longue durée, une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose.

Néphropathie au stade avancé : (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*)

Équilibre hydro-électrolytique : Les AINS, y compris GD-diclofenac/misoprostol, peuvent favoriser une rétention sodée qui est fonction de la dose administrée, ce qui peut entraîner une rétention liquidienne et de l'œdème, et aboutir à une augmentation de la tension artérielle et à l'exacerbation d'une insuffisance cardiaque existante. La prudence est donc recommandée lorsqu'on prescrit GD-diclofenac/misoprostol à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque, dont la fonction cardiaque est affaiblie, qui sont hypertendus ou âgés, ou encore qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à la rétention liquidienne (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)*).

Les AINS, y compris GD-diclofenac/misoprostol, peuvent accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent en concomitance des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Il convient de doser périodiquement les électrolytes au cours du traitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

GD-diclofenac/misoprostol, à l'instar des autres médicaments qui inhibent l'activité de la COX et la synthèse des prostaglandines, peut nuire à la fécondité et est contre-indiqué chez les femmes qui essaient de tomber enceintes.

Appareil respiratoire

Les réactions asthmatiques à l'AAS sont peu fréquentes, mais constituent un signe très important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Elles sont plus fréquentes chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Appareil cutané

Réactions cutanées graves : Des réactions cutanées graves, mortelles ou mettant la vie en danger ont été associées à l'utilisation de certains AINS comme GD-diclofenac/misoprostol, dont :

- toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS);
- syndrome de Stevens-Johnson;
- érythrodermie bulleuse avec épidermolyse;
- érythème pigmenté fixe bulleux généralisé;
- érythrodermie;
- érythème polymorphe.

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

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

GD-diclofenac/misoprostol peut accroître la sensibilité à la lumière du soleil. Toute exposition à la lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules sur la peau, une éruption cutanée, de la rougeur, des démangeaisons ou une altération de la coloration de la peau. Il faut informer les patients qu'ils doivent cesser de prendre leur AINS et communiquer avec leur médecin si l'un ou l'autre de ces symptômes se manifeste. Après examen, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

GD-diclofenac/misoprostol est CONTRE-INDIQUÉ chez les femmes **enceintes** ou celles chez qui **une grossesse n'a pas été exclue**. L'administration de misoprostol à des femmes enceintes provoque des contractions utérines et est associée à des cas d'avortement, d'accouchement avant terme, d'anomalies congénitales et de mort fœtale. Le misoprostol peut en outre entraîner une tétanie et une rupture utérines s'il est administré après la huitième semaine de grossesse (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)*).

GD-diclofenac/misoprostol est contre-indiqué durant tous les trimestres de la grossesse en raison de la présence de misoprostol parmi les composants du produit.

Selon les études publiées et les rapports de pharmacovigilance, l'utilisation d'AINS par la mère à compter d'environ la 20^e semaine ou plus tard au cours de la grossesse est associée à un dysfonctionnement rénal chez le fœtus à l'origine d'un oligoamnios, et dans certains cas, d'une altération de la fonction rénale ou d'une insuffisance rénale néonatale. On a observé que les AINS causaient une importante réduction de la production d'urine par le fœtus, phénomène qui précédait la diminution du volume de liquide amniotique. Quelques rapports ont également décrit des cas de dysfonctionnement rénal ou d'insuffisance rénale chez le nouveau-né, en l'absence d'oligoamnios, qui étaient associés à l'utilisation d'AINS par la mère et dont certains étaient irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

En moyenne, ces effets indésirables étaient observés après un traitement de plusieurs jours à quelques semaines; toutefois, de rares cas d'oligoamnios ont été signalés aussi peu que 48 heures après le début du traitement par un AINS. Les complications associées à un oligoamnios prolongé comprennent notamment des contractures des membres et un retard de maturation des poumons. Des cas de dysfonctionnement rénal néonatal repérés dans le cadre du programme de pharmacovigilance ont nécessité le recours à des interventions effractives comme l'exsanguinotransfusion ou la dialyse.

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

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

l'organogénèse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Chez la mère, le misoprostol subit une biotransformation rapide en acide de misoprostol, un composé biologiquement actif qui est excrété dans le lait maternel. Le diclofénac/misoprostol est contre-indiqué chez la femme qui allaite parce que l'excrétion de l'acide du misoprostol dans le lait maternel peut entraîner des effets indésirables, comme la diarrhée, chez le nourrisson (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : GD-diclofénac/misoprostol est contre-indiqué chez les enfants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.4 Personnes âgées

La personne âgée de plus de 65 ans ainsi que le patient frêle ou affaibli sont les plus vulnérables à diverses manifestations indésirables liées aux AINS; la fréquence de ces manifestations augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. En outre, la tolérance de ces patients aux ulcérations et aux hémorragies est moins grande. En effet, la plupart des manifestations digestives mortelles touchent cette population. Le sujet âgé est également plus exposé à l'ulcération et à l'hémorragie du segment inférieur de l'œsophage (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Chez ces patients, il faut considérer l'administration d'une dose initiale moins élevée que la dose recommandée habituellement, régler la posologie en fonction des besoins individuels, s'il y a lieu, et garder le patient sous étroite surveillance. Comme c'est le cas avec tout AINS, les patients âgés risquent de moins bien tolérer les manifestations indésirables de leur traitement que les patients plus jeunes.

On sait que le diclofénac est éliminé en bonne partie par les reins, ce qui fait que les patients qui présentent une atteinte rénale peuvent courir un risque plus grand de réactions toxiques. Comme la fonction rénale tend à diminuer chez les sujets âgés, il faut déterminer la dose avec soin. Il peut aussi être utile de surveiller la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent liés à l'emploi d'AINS sont ceux qui touchent l'appareil digestif, le plus grave étant l'ulcération gastroduodénale compliquée ou non d'une hémorragie. Ces effets ont entraîné la mort, surtout chez des personnes âgées.

La plupart des manifestations digestives mortelles surviennent chez les personnes âgées ou affaiblies. Les manifestations digestives indésirables peuvent survenir à tout moment au cours du traitement.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études

cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Au cours des essais cliniques, 3549 patients arthritiques ont reçu l'association diclofénac sodique-misoprostol, dont 506 pendant plus de 1 an. En tout, 285 patients ont reçu l'association diclofénac sodique à 75 mg et misoprostol dans le cadre d'essais cliniques d'une durée maximale de 12 semaines.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus à une fréquence de 1 % ou plus chez les patients qui recevaient au moins l'un des schémas posologiques de l'association diclofénac sodique-misoprostol ou du diclofénac

	A50 ¹ 2 f.p.j. n = 391	A50 ¹ 3 f.p.j. n = 692	A50 ¹ 2 ou 3 f.p.j. n = 750	D50 ² 2 ou 3 f.p.j. n = 754	A75 ³ 2 f.p.j.* n = 285	D75 ⁴ 2 f.p.j.* n = 260
Organisme entier						
Symptômes pseudo-grippaux	1,0	0,6	2,0	1,5	1,1	2,3
Douleur	0,5	1,0	0,7	0,8	4,2	1,9
Dorsalgie	0,8	0,6	1,2	1,1	3,2	3,5
Douleurs thoraciques	1,0	0,3	1,1	0,5	0,7	3,1
Fièvre	0,0	0,6	0,7	1,1	1,4	0,0
Asthénie	0,0	0,1	0,1	0,7	1,1	0,4
Myalgie	0,8	0,7	0,8	0,3	1,1	0,4
Arthralgie	0,0	0,7	0,3	0,3	2,8	3,5
Arthrose	0,0	0,1	0,3	0,0	1,4	1,2
Affections cardiovasculaires						
Hypertension	0,0	0,5	0,0	0,1	1,1	2,3
Œdème	0,8	0,7	0,0	0,3	1,1	1,2
Œdème déclive	0,0	0,3	0,4	0,5	1,1	0,4
Œdème des jambes	0,0	0,1	0,0	0,1	1,1	0,8
Troubles du système nerveux						
Céphalées	9,2	6,4	7,3	9,2	12,3	15,8
Étourdissements	2,6	2,0	3,5	5,3	3,9	4,2
Migraine	1,3	0,6	0,4	0,9	1,4	0,8
Paresthésie	0,3	0,3	0,7	0,7	1,1	0,4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption	0,8	1,4	1,5	1,1	2,1	3,5
Prurit	1,0	0,4	1,2	0,9	2,1	1,9
Ulcération cutanée	0,0	0,0	0,1	0,0	1,1	0,4
Affections gastro-intestinales						
Douleurs abdominales	19,4	19,4	23,2	19,5	24,6	24,2

	A50 ¹ 2 f.p.j. n = 391	A50 ¹ 3 f.p.j. n = 692	A50 ¹ 2 ou 3 f.p.j. n = 750	D50 ² 2 ou 3 f.p.j. n = 754	A75 ³ 2 f.p.j.* n = 285	D75 ⁴ 2 f.p.j.* n = 260
Diarrhée	15,9	17,8	19,9	11,3	20,4	16,2
Dyspepsie	7,2	14,5	11,3	7,8	33,3	34,6
Nausées	10,2	10,0	11,7	6,5	14,0	9,2
Flatulence	6,1	8,7	8,0	3,1	18,2	9,2
Gastrite	2,8	2,3	3,6	6,8	7,4	13,1
Vomissements	2,6	3,3	3,1	1,3	3,9	5,4
Constipation	1,8	2,6	2,1	2,9	4,9	6,9
Éructations	2,6	0,3	2,0	0,8	2,1	0,4
Œsophagite	0,8	1,7	1,1	0,8	3,9	1,9
Duodénite	2,3	0,9	0,9	2,3	3,5	5,0
Reflux gastro-œsophagien	0,0	1,0	0,4	1,7	1,1	1,2
Ulcère duodéal	0,0	1,2	0,1	0,4	0,7	2,7
Ulcère gastrique	0,8	0,6	0,7	1,7	3,2	6,9
Trouble dentaire	0,3	0,6	0,0	0,0	1,1	0,8
Affections hépatobiliaires						
Élévation du taux d'ALAT	0,5	0,6	0,1	0,7	2,5	2,3
Élévation du taux d'ASAT	0,5	0,4	0,0	0,5	1,1	2,3
Troubles psychiatriques						
Insomnie	1,3	0,4	0,9	1,2	2,5	1,9
Somnolence	0,8	0,6	0,7	0,9	1,1	0,8
Affections respiratoires						
Infection des voies respiratoires supérieures	1,0	2,7	1,1	2,1	2,8	3,8
Pharyngite	0,5	1,9	1,1	1,9	3,5	1,5
Rhinite	0,8	2,6	0,3	0,9	3,2	4,2
Sinusite	0,0	0,9	0,1	0,1	6,0	2,7
Toux	0,3	1,2	0,4	1,2	1,8	3,5
Bronchite	0,0	0,4	0,7	1,1	2,1	1,5
Dyspnée	0,3	0,4	0,4	0,7	1,4	0,4
Affections génito-urinaires						
Ménorragie	0,9	0,6	1,3	0,0	0,0	0,5
Vaginite	0,0	0,9	0,0	0,0	1,0	1,1
Douleur périnéale, hommes	0,6	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0

	A50¹ 2 f.p.j. n = 391	A50¹ 3 f.p.j. n = 692	A50¹ 2 ou 3 f.p.j. n = 750	D50² 2 ou 3 f.p.j. n = 754	A75³ 2 f.p.j.* n = 285	D75⁴ 2 f.p.j.* n = 260
--	---	---	--	--	--	--

¹ A50 : association diclofénac sodique-misoprostol 50

² D50 : diclofénac, 50 mg

³ A75 : association diclofénac sodique-misoprostol 75

⁴ D75 : diclofénac, 75 mg

* Les patients devaient avoir un ulcère pour être admis à l'étude. Il s'agit donc d'une cohorte exposée à un risque très élevé.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Au moment de l'homologation, aucune étude clinique n'avait été menée chez les enfants.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez au plus 1 % des sujets recevant l'association diclofénac sodique-misoprostol. Bien qu'aucun rapport de cause à effet n'ait été établi entre l'association diclofénac sodique-misoprostol et ces effets, on ne peut cependant pas exclure l'existence d'un tel lien.

Organisme entier :	bouffées de chaleur, malaises et frissons
Affections hématologiques et lymphatiques	leucopénie et thrombopénie
Affections cardiovasculaires :	palpitations et syncope
Affections de l'appareil reproducteur féminin :	trouble menstruel, saignement intermenstruel, dysménorrhée, leucorrhée, saignement vaginal, sensibilité mammaire et crampes utérines (chez la femme ménopausée, le saignement vaginal peut être lié à l'administration de GD-diclofenac/misoprostol; dans pareil cas, le bilan diagnostique visera à écarter toute affection gynécologique)
Affections gastro-intestinales :	sécheresse de la bouche, distension abdominale, ulcération œsophagienne, glossite, hématurie, hoquet et méléna
Affections hépatobiliaires :	trouble de la vésicule biliaire, bilirubinémie, anomalie de la fonction hépatique, élévation du taux de LDH, élévation du taux de phosphatases alcalines, hépatite
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	augmentation du taux d'azote uréique du sang, glycosurie et anorexie
Troubles du système nerveux :	trouble de la concentration, hypoesthésie, trouble de l'élocution et vertiges
Troubles psychiatriques :	anxiété et dépression

Affections du rein et des voies urinaires :	dysurie et anomalies des urines
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	hyperventilation et augmentation des expectorations
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	œdème angioneurotique, éruptions érythémateuses, augmentation de la transpiration, urticaire et purpura
Affections touchant les sens :	otalgie, douleur oculaire, agueusie, perturbations gustatives, acouphène et vision anormale

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

Au moment de l'homologation, aucune étude clinique n'avait été menée chez les enfants.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Voir [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les autres manifestations indésirables d'importance associées dans le temps à la prise de l'association diclofénac sodique-misoprostol et signalées depuis la mise sur le marché du produit à l'échelle mondiale sont énumérées ci-après. Comme ces manifestations sont déclarées volontairement au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au produit.

Organisme entier :	décès, fatigue, infection, sepsie
Affections immunitaires :	réactions allergiques incluant anaphylaxie et œdème angioneurotique, œdème laryngé/pharyngé
Affections cardiovasculaires :	infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, hémorragie cérébrale, hypertension, insuffisance cardiaque, vascularite, arythmie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, hausse du taux de créatine phosphokinase, phlébite, extrasystoles ventriculaires, tachycardie
Troubles du système nerveux :	méningite aseptique, tremblements, coma, convulsions, somnolence, hyperesthésie, hypertonie, névralgie
Troubles psychiatriques :	altérations de l'humeur, cauchemars, confusion, désorientation, rêves anormaux, hallucinations, irritabilité, nervosité, paranoïa, réaction psychotique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	réactions cutanées (notamment éruption, prurit et éruption bulleuse), rares cas de réaction cutanéomuqueuse, œdème, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, acné, alopecie, ecchymoses, réaction pemphigoïde, photosensibilité, prurit anal, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), érythème pigmenté fixe bulleux généralisé
Affections gastro-intestinales :	pancréatite, stomatite et stomatite ulcéreuse, inflammation gastro-intestinale, saignements gastro-intestinaux, ulcération digestive, perforation gastro-intestinale, néoplasme gastro-intestinal bénin, brûlure d'estomac, hémorroïdes, ténésme, modification de l'appétit, sécheresse buccale, dysphagie, entérite
Affections de l'appareil reproducteur féminin :	contractions utérines anormales, hémorragie utérine, rupture ou perforation utérine, rétention placentaire, embolie amniotique, avortement incomplet, accouchement avant terme, mort fœtale, anomalies congénitales, baisse de fertilité chez la femme, diminution du volume de liquide amniotique, réduction de la production d'urine par le fœtus
Affections hématologiques et lymphatiques :	thrombopénie, inhibition de l'agrégation plaquettaire, anémie hémolytique, agranulocytose, anémie, anémie aplasique, augmentation du temps de coagulation, ecchymoses, éosinophilie, épistaxis, leucocytose, lymphadénopathie, pancytopénie, embolie pulmonaire, saignement rectal, thrombocytémie, diminution de l'hématocrite
Affections hépatobiliaires :	hépatite, hépatotoxicité, réactions hépatiques graves (nécrose hépatique, ictère, hépatite fulminante [avec ou sans ictère] et insuffisance hépatique) ayant causé la mort ou nécessité une greffe du foie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).
Affections touchant les sens :	vision brouillée, trouble de l'audition, amblyopie, conjonctivite, diplopie, glaucome, iritis, troubles de la sécrétion lacrymale, cécité nocturne
Affections du rein et des voies urinaires :	insuffisance rénale, néphrite interstitielle, glomérulonéphrite, glomérulonéphrite extramembraneuse, syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, nécrose médullaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, impuissance, cystite, hématurie, fréquence mictionnelle accrue, nycturie, oligurie/polyurie, protéinurie, infection des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	rétention hydrique, élévation du taux de phosphatases alcalines, déshydratation, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypoglycémie, hyponatrémie, œdème périorbitaire, porphyrie, variations pondérales
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	asthme, pneumonie, dépression respiratoire

Les résultats de méta-analyses et des données pharmacoépidémiologiques indiquent que l'emploi du diclofénac, particulièrement à fortes doses, est associé à un risque accru de manifestations

thrombotiques artérielles (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des facteurs tels que la consommation excessive d'alcool, le tabagisme et la prise concomitante d'un AINS et d'un anticoagulant ou d'un stéroïde par voie orale ont été associés à un accroissement du risque de manifestations digestives indésirables telles que l'ulcération et l'hémorragie. Par ailleurs, lors des études menées en laboratoire, le misoprostol n'a eu aucun effet significatif sur le système d'oxydase hépatique à fonction mixte lié au cytochrome P450, ce qui signifie qu'il ne devrait pas affecter la biotransformation de la théophylline, de la warfarine, des benzodiazépines ni des autres médicaments normalement métabolisés par l'intermédiaire de ce système.

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Le tabagisme et la consommation d'alcool sont déconseillés pendant un traitement par GD-diclofenac/misoprostol, car ils accroissent le risque de manifestations cardiovasculaires et le risque de manifestations digestives, respectivement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le misoprostol a été administré en concomitance avec des médicaments appartenant à au moins 44 classes différentes, soit plus de 150 produits. On n'a fait état d'aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique.

Acide acétylsalicylique (AAS) et autres AINS : La prise simultanée de diclofénac et d'AAS entraîne une baisse de la biodisponibilité de chacun de ces deux médicaments. L'administration concomitante de GD-diclofenac/misoprostol et d'AAS est déconseillée, car l'AAS déloge le diclofénac de ses sites de liaison, causant ainsi une réduction de la concentration plasmatique, du pic plasmatique et de l'ASC du diclofénac. Le misoprostol n'influe pas sur le comportement cinétique des autres AINS comme l'ibuprofène, l'indométacine et le piroxicam. La prise concomitante de GD-diclofenac/misoprostol et de tout autre AINS, y compris ceux qui sont offerts en vente libre (comme l'AAS et l'ibuprofène), à des fins analgésiques ou anti-inflammatoires, n'est PAS recommandée, étant donné l'absence de données étayant l'obtention d'un effet bénéfique synergique et le risque de manifestations indésirables additives.

Par exception, l'AAS peut être administré à faible dose en protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS est employé comme analgésique ou anti-inflammatoire; il faut se souvenir que la prise concomitante de différents AINS est associée à des effets indésirables additifs. Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires de l'AAS administré à faible dose, probablement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-1.

Antiacides : Seuls les antiacides à base d'aluminium devraient être pris avec GD-diclofenac/misoprostol, car les antiacides à base de magnésium peuvent accroître le risque de diarrhée ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'administration concomitante d'antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium ou d'hydroxyde de magnésium peut ralentir l'absorption du diclofénac, sans pour autant altérer la quantité totale du médicament absorbée. La prise de fortes doses d'antiacides réduit la disponibilité globale de l'acide de misoprostol.

Anticoagulants : Les résultats de nombreuses études montrent que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants accroît le risque d'effets digestifs indésirables tels que l'ulcération et l'hémorragie. Durant les études pharmacodynamiques, on n'a observé aucune potentialisation de l'effet des anticoagulants après l'administration concomitante de ces agents et de diclofénac. Cependant, il est établi que d'autres AINS interagissent avec les anticoagulants. Bien que les travaux de recherche clinique semblent montrer que le diclofénac n'affecte pas les effets des anticoagulants, on a rapporté des cas isolés d'augmentation du risque d'hémorragie à la suite de l'administration simultanée de diclofénac et de nicoumalone. La prudence est donc recommandée ainsi que la réalisation fréquente d'analyses de laboratoire visant à vérifier si la réponse à l'anticoagulothérapie se maintient. En outre, comme les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS influent sur la fonction plaquettaire, il faut surveiller étroitement la prise concomitante de GD-diclofenac/misoprostol et de warfarine afin d'assurer qu'aucun réglage de la dose d'anticoagulant ne s'impose ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique – Anticoagulants](#)).

Antihypertenseurs : Les AINS peuvent atténuer l'effet des diurétiques et d'autres antihypertenseurs, dont les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les bêtabloquants. L'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'un diurétique avec un AINS peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Dans une telle situation, on doit surveiller plus étroitement la tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes), car la tension artérielle peut s'accroître de façon marquée.

Les patients déshydratés et les personnes âgées dont la fonction rénale est amoindrie pourraient être particulièrement en proie à ces complications.

Antiplaquettaires (y compris l'AAS) : En raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire, il y a risque accru d'hémorragie lorsqu'un antiplaquettaire est administré en concomitance avec un AINS, y compris GD-diclofenac/misoprostol ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique – Effets antiplaquettaires](#)).

Cyclosporine et tacrolimus : L'administration concomitante avec la cyclosporine fait doubler l'exposition générale au diclofénac. Il est prudent d'amorcer le traitement à la plus faible dose de diclofénac/misoprostol et de surveiller étroitement l'apparition de signes de toxicité.

La prise concomitante de cyclosporine ou de tacrolimus et d'un AINS peut également accroître les effets néphrotoxiques de la cyclosporine ou du tacrolimus, en raison des effets de l'AINS sur les prostaglandines rénales. L'administration concomitante de GD-diclofenac/misoprostol et de cyclosporine ou de tacrolimus impose une surveillance de la fonction rénale.

Digoxine : Le diclofénac pouvant faire augmenter les concentrations plasmatiques de la digoxine, il faut surveiller ces dernières pour déceler toute intoxication par ce médicament. Un ajustement de la dose de digoxine pourrait être nécessaire pendant le traitement par GD-diclofenac/misoprostol.

Diurétiques et antihypertenseurs : Selon les résultats des études cliniques et les données de pharmacovigilance, les AINS peuvent atténuer l'effet des diurétiques. L'emploi concomitant de GD-diclofenac/misoprostol et de diurétiques d'épargne potassique peut causer une augmentation de la kaliémie, d'où la nécessité de doser le potassium sérique. En présence d'hypertension artérielle essentielle, le diclofénac peut entraîner une diminution de l'effet antihypertensif de l'hydrochlorothiazide et des inhibiteurs de l'ECA. L'administration concomitante de GD-diclofenac/misoprostol et d'inhibiteurs de l'ECA pourrait entraîner une altération de la fonction rénale.

Glucocorticoïdes : Les résultats de certaines études ont montré que la prise simultanée d'un AINS et d'un glucocorticoïde par voie orale entraîne une augmentation du risque d'effets digestifs indésirables tels que l'ulcération et l'hémorragie, surtout chez la personne âgée de plus de 65 ans.

Lithium : L'administration concomitante de diclofénac et de lithium entraîne l'augmentation du taux plasmatique de lithium par ralentissement de l'élimination rénale du lithium. Pour parer à la toxicité éventuelle du lithium, il peut être nécessaire de régler la dose de cet agent durant le traitement par GD-diclofenac/misoprostol.

Méthotrexate : L'administration concomitante de méthotrexate et de diclofénac peut donner lieu à une augmentation du taux plasmatique de méthotrexate, et de rares cas de néphrotoxicité mortelle ont été rapportés. Il faut donc administrer GD-diclofenac/misoprostol avec prudence au patient qui reçoit du méthotrexate.

Contraceptifs oraux : On ne dispose d'aucune donnée sur les interactions médicamenteuses entre GD-diclofenac/misoprostol et les contraceptifs oraux.

Hypoglycémiant oraux : Le diclofénac n'influe pas sur la biotransformation du glucose chez le sujet sain, et on n'a observé aucune potentialisation de l'effet des hypoglycémiant oraux après l'administration simultanée de ces agents et de diclofénac durant les études pharmacodynamiques. Cependant, comme il a été démontré que d'autres AINS interagissent avec les hypoglycémiant oraux, il faut administrer GD-diclofenac/misoprostol avec prudence au patient qui reçoit de l'insuline ou un hypoglycémiant oral.

Phénytoïne : Lorsqu'on administre le diclofénac en concomitance avec la phénytoïne, une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de phénytoïne est recommandée en raison du risque d'augmentation de celles-ci.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine : L'administration concomitante d'un AINS et d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine peut accroître le risque d'ulcération et d'hémorragie digestives (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif](#)).

Sulfinpyrazone : L'administration concomitante de diclofénac et de sulfinpyrazone peut entraîner une hausse importante des concentrations plasmatiques maximales de diclofénac et une augmentation de l'exposition au diclofénac attribuables à l'inhibition de la biotransformation du médicament.

Voriconazole : Le voriconazole a causé des élévations de la C_{max} et de l'ASC du diclofénac (50 mg, dose unique) de 114 % et de 78 %, respectivement.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Le diclofénac allonge le temps d'agrégation plaquettaire, mais il est sans effet sur le temps de saignement, le temps de Quick et l'activité du fibrinogène plasmatique ou des facteurs V, VII, VIII, IX, X, XI et XII. On a rapporté des variations statistiquement significatives des temps de Quick et de céphaline chez des volontaires sains, mais ces variations étaient en moyenne inférieures à 1 seconde, dans les deux cas, et il est peu probable qu'elles soient importantes sur le plan clinique.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

GD-diclofenac/misoprostol (diclofénac sodique et misoprostol) est constitué d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) associé à un analogue synthétique de la prostaglandine E_1 cytoprotecteur. Le diclofénac inhibe la synthèse des prostaglandines en s'opposant à l'action de la prostaglandine-synthétase. Cette inhibition pourrait expliquer en partie ses effets thérapeutiques aussi bien qu'indésirables.

10.2 Pharmacodynamie

Il a été démontré que le misoprostol inhibe la sécrétion d'acide gastrique, tant basale que stimulée. De plus, après un traitement par le misoprostol, on a observé des augmentations de l'irrigation sanguine de la muqueuse gastrique, de la sécrétion de bicarbonate dans le duodénum et de la production de mucus gastrique. On ne sait pas si la capacité du misoprostol à prévenir les ulcères gastriques et duodénaux est due à son effet antisécrétoire, à son effet cytoprotecteur ou à ces deux facteurs à la fois.

10.3 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques du diclofénac et du misoprostol administrés seuls sont semblables à celles observées après l'administration concomitante de ces deux agents sous forme de comprimés séparés ou de comprimés GD-diclofenac/misoprostol (diclofénac sodique et misoprostol).

On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique entre ces deux médicaments après l'administration de doses uniques ou multiples.

Tableau 3 – Résumé des valeurs pharmacocinétiques moyennes pour l'association diclofénac sodique-misoprostol chez des hommes et des femmes en bonne santé

	C _{max}		T _{max}		t _½ (h)	ASC _{0-∞}		Cl	Vd
	D* (mcg/mL)	M* (pg/mL)	D (h)	M (h)		D (mcg•h/mL)	M (pg•h/mL)		
Dose unique moyenne de l'association diclofénac sodique-misoprostol 50	1,13	136	3,9	0,87	n.d.*	1,63 (ASC ₀₋₂₄)	238 (ASC ₀₋₄)	n.d.*	n.d.*
Dose unique moyenne de l'association diclofénac sodique-misoprostol 75	2,03	304	1,96	0,26	n.d.*	2,77 (ASC ₀₋₁₂)	177 (ASC ₀₋₄)	n.d.*	n.d.*

* n. d. : non disponible

Absorption

Le diclofénac administré par voie orale est rapidement et presque entièrement absorbé.

Le misoprostol administré par voie orale est également absorbé rapidement et dans une large mesure.

La biodisponibilité du diclofénac et du misoprostol consécutive à la prise d'aliments est comparable, que ces agents soient associés dans GD-diclofenac/misoprostol ou pris séparément. Le T_{max} du diclofénac et du misoprostol s'allonge d'environ 50 % et 100 %, respectivement, tandis que leur C_{max} diminue d'environ 25 % et 50 %, respectivement. L'ASC du diclofénac diminue d'environ 60 %, alors qu'elle augmente d'à peu près 25 % dans le cas du misoprostol.

Distribution : Le diclofénac se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion élevée, mais de manière réversible. Après l'administration de comprimés entérosolubles, le taux de diclofénac plasmatique varie considérablement d'un sujet à un autre et chez un même sujet, particulièrement lorsque les comprimés sont pris avec des aliments. Cependant, il existe une relation linéaire entre le taux plasmatique et la dose administrée, et le médicament ne s'accumule pas si on respecte la fréquence d'administration recommandée.

Le taux plasmatique d'acide de misoprostol varie beaucoup, mais il existe une relation linéaire entre le taux moyen et la prise de doses uniques allant de 200 à 400 mcg. On n'a noté aucune accumulation au cours des études comportant l'administration de doses multiples, et l'état d'équilibre plasmatique a été atteint dans un délai de 2 jours.

Métabolisme : La biotransformation du diclofénac s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. Le diclofénac subit des hydroxylations et méthoxylations simples et multiples, produisant les dérivés 3'-, 4'-, 5-hydroxy, 4'-5-hydroxy et 3'-hydroxy-4'-méthoxy. Ces métabolites phénoliques sont largement inactifs et (avec la molécule mère) sont pour la plus grande partie transformés en dérivés glucuroconjugués.

Le misoprostol est rapidement métabolisé en acide de misoprostol.

Élimination

La demi-vie du diclofénac varie entre 1 et 2 heures. De 40 % à 60 % du médicament et de ses métabolites sont éliminés dans l'urine et le reste, dans la bile.

L'acide de misoprostol est rapidement éliminé (demi-vie d'élimination d'environ 30 minutes). Environ 70 % de la dose de misoprostol sont excrétés dans l'urine, principalement sous forme de métabolites biologiquement inactifs.

Populations particulières et états pathologiques

- **Métaboliseurs lents de la CYP 2C9** : La biotransformation du diclofénac s'exerce principalement sous la médiation de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 dans le foie. On doit user de prudence si l'on prescrit le diclofénac à des patients dont on soupçonne ou dont on sait par leurs antécédents qu'ils métabolisent lentement les substrats de la CYP 2C9 (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).
- **Personnes âgées** : Le comportement cinétique et la biotransformation du diclofénac ne semblent pas affectés par l'âge. L'ASC de l'acide de misoprostol augmente d'environ 40 % chez la personne âgée.
- **Insuffisance hépatique** : Le comportement cinétique et la biotransformation du diclofénac ne semblent pas affectés par la présence d'une atteinte hépatique. Le misoprostol n'a pas d'effet sur le système d'oxydase hépatique à fonction mixte lié au cytochrome P450 chez les animaux. Lors d'une étude menée auprès de patients qui présentaient une insuffisance hépatique légère ou modérée, les valeurs moyennes pour l'ASC et la C_{max} de l'acide de misoprostol étaient environ le double des valeurs moyennes observées chez les sujets sains. Les plus fortes valeurs pour l'ASC et la C_{max} de l'acide de misoprostol ont été obtenues chez les trois patients qui montraient les valeurs les plus faibles pour la clairance de la phénazone et du vert d'indocyanine.
- **Insuffisance rénale** : Aucune variation de la pharmacocinétique du diclofénac (50 mg administrés par voie intraveineuse) n'a été décelée lors d'études menées auprès de patients présentant une insuffisance rénale (N = 5, clairance de la créatinine : de 3 à 42 mL/min). Chez ces patients, l'ASC et la vitesse d'élimination du médicament étaient comparables à celles observées chez les personnes en bonne santé. Par suite de l'administration de misoprostol par voie orale, on n'a pas observé de différence notable quant au comportement pharmacocinétique du médicament entre le patient atteint d'insuffisance rénale légère ou modérée et le sujet sain. Cependant, la C_{max} , l'ASC et le $t_{1/2}$ de l'acide de misoprostol ont été environ 2 fois plus élevés chez le patient anurique que chez le sujet sain.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température de 15 à 25 °C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Éliminer tout produit médicinal inutilisé conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

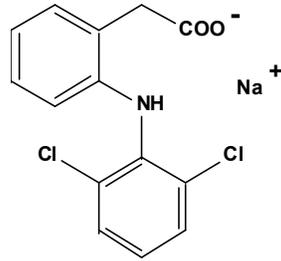
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : diclofénac sodique

Nom chimique : 2-[2-(2,6-dichloroanilino)phényl]acétate de sodium

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$ et 318,1

Formule développée :



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

pH : 7,2

Point de fusion : de 280 à 290 °C avec dégradation

pKa : 3,8 (potentiométrie)
4,7 (spectrophotométrie)

Norme pharmaceutique : Ph.Eur.

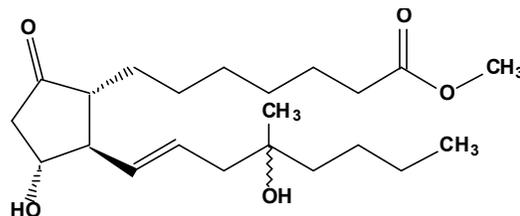
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : misoprostol

Nom chimique : *rac*-(11 α ,13 E)-11,16-dihydroxy-16-méthyl-9-oxoprost-13-én-1-oate de méthyle

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{38}O_5$ et 382,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le misoprostol est un analogue de synthèse de la prostaglandine E₁. Il s'agit d'un liquide visqueux, incolore ou jaune, ayant une odeur de moisi.

pH : 6.2

Point de fusion : Aucun observé

Solubilité dans des solutions aqueuses, à 25 °C :

Solvant	pH	g/mL
Eau	6,2	0,3
HCl, 0,01M	2,0	0,3
Acétate, 0,01M	4,5	0,3
Phosphate, 0,01M	7,0	0,3

Solubilité dans les solvants organiques, à la température ambiante :

Solvant	g/mL
Éthanol	> 10
Huile de maïs*	> 1
Huile de soya*	> 1
Huile de coton*	> 1

* Renfermant 10 % v/v d'éthanol absolu

Norme pharmaceutique : reconnue

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Les données d'études cliniques à partir desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

Les résultats de méta-analyses de grande envergure révèlent que, comparativement au placebo, le diclofénac est associé à un risque accru d'accident vasculaire cérébral, de mortalité d'origine cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues. Les données portent également à croire que le diclofénac, particulièrement aux doses les plus élevées (150 mg par jour), pourrait être associé à un risque de manifestations thrombotiques cardiovasculaires plus élevé que les autres AINS.

Les résultats d'études d'observation menées auprès de vastes populations, de méta-analyses et d'analyses systématiques semblent montrer que le diclofénac est associé à une incidence accrue d'accidents thrombotiques cardiovasculaires, y compris l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral ischémique. Les résultats de certaines études portent à croire que le risque cardiovasculaire est lié à la dose et à la durée du traitement par le diclofénac, et qu'il est plus élevé chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Dans le cadre de 2 études multicentriques, comparatives, à double insu, de 12 semaines et portant respectivement sur 346 et 339 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, les évaluations globales par les patients de leur état arthritique n'ont révélé aucune différence significative entre l'association diclofénac sodique à 50 mg et misoprostol et une association fixe diclofénac-placebo.

Durant 2 études multicentriques, comparatives, à double insu, de 4 semaines, portant respectivement sur 455 et 361 sujets atteints d'arthrose, les évaluations globales par les patients de leur état arthritique n'ont révélé dans l'ensemble aucune différence entre l'association diclofénac sodique à 50 mg et misoprostol et l'association diclofénac-placebo.

Dans le cadre d'une étude multicentrique, comparative, à double insu, d'une durée de 6 semaines, portant sur 572 patients (dont 154 ont reçu du diclofénac; 152, l'association diclofénac sodique à 50 mg et misoprostol; 175, l'association diclofénac sodique à 75 mg et misoprostol; et 91, un placebo), la prise de l'association diclofénac sodique à 50 mg et misoprostol, 3 fois par jour, ou de l'association diclofénac sodique à 75 mg et misoprostol, 2 fois par jour, s'est révélée comparable à celle de l'association diclofénac-placebo pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

Pendant une étude multicentrique comparative, à double insu, d'une durée de 12 semaines, portant sur 380 patients (dont 107 recevaient du diclofénac; 107, l'association diclofénac sodique à 50 mg et misoprostol; 111, l'association diclofénac sodique à 75 mg et misoprostol; et 55, un placebo), la prise de l'association diclofénac sodique à 50 mg et misoprostol, 3 fois par jour, ou de l'association diclofénac sodique à 75 mg et misoprostol, 2 fois par jour, s'est révélée comparable à celle de l'association diclofénac-placebo pour le soulagement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde.

On a comparé le misoprostol à un placebo dans la prévention de manifestations digestives graves et importantes sur le plan clinique associées à la prise d'AINS. Durant une étude à double insu de 6 mois portant sur 8843 patients (dont 4404 recevaient le misoprostol et 4439, le placebo; moyenne d'âge de 68 ans) atteints de polyarthrite rhumatoïde, le traitement par le misoprostol s'est traduit par une réduction significative de 40 % à 50 % de la fréquence de complications graves telles que l'hémorragie digestive et la perforation d'un ulcère.

L'administration concomitante de diclofénac sodique et de misoprostol est associée à une plus faible fréquence de lésions gastroduodénales que l'association diclofénac-placebo.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Diclofénac sodique

Espèce	Voie d'administration	Valeurs min. et max. de la DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	185-541
	i.v.	92-147
Rat	orale	55-240

	i.v.	97-161
Lapin	orale	125-300
Chien	orale	> 800
Singe	orale	3200

Les principaux signes cliniques comprenaient les convulsions, les spasmes saltatoires, la baisse de l'activité, la diarrhée et des signes de maladie aiguë généralisée. La dose létale moyenne (DL₅₀) prise par voie orale était supérieure à 800 mg/kg chez le chien et s'élevait à 3200 mg/kg chez le singe. On a observé chez les chiens une anorexie transitoire, de la diarrhée et des érosions duodénales. Chez les singes, on a observé de la diarrhée, de l'anorexie, des vomissements, de la salivation et des ulcères rectaux.

Misoprostol

Espèce	Voie d'administration	Valeurs min. et max. de la DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	27-138
	intrapéritonéale	70-160
Rat	orale	81-100
	intrapéritonéale	40-62
Chien	orale	9,0*

* Valeur unique

Chez la souris et le rat, les principaux signes cliniques étaient la réduction de l'activité et la diarrhée et chez le chien, les vomissements, la diarrhée, les tremblements et la mydriase.

Diclofénac sodique/misoprostol

(250:1; diclofénac sodique/misoprostol)

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Valeurs min. et max. de la DL ₅₀ (mg/kg)*
Souris	M	orale	110-190
	F	intrapéritonéale	140-240
Rat	M	orale	220-490
	F	intrapéritonéale	110-180

* Correspondant à la dose de diclofénac sodique

Toxicité chronique

Diclofénac sodique

Études menées chez le rat avec le diclofénac sodique

On a étudié la toxicité de l'association diclofénac sodique-misoprostol chez le rat de souche Wistar ou Sprague-Dawley pendant des périodes de 4, 13, 15 et 26 semaines.

Tous les rats qui avaient reçu des doses allant de 0,5 à 16 mg/kg par voie orale dans le cadre de l'étude de 4 semaines sont morts dans les 7 jours suivants. Les principales observations ont été la nécrose (ulcération de la muqueuse du tube digestif, adhérences péritonéales, hypertrophie des ganglions mésentériques et de la rate, hémorragies et hypoplasie de la moelle osseuse). Aucun animal n'est mort et aucun ulcère digestif n'est apparu pendant l'étude comportant l'ajout du produit à la moulée en doses atteignant 2 mg/kg. Durant une étude comportant l'injection sous-cutanée de doses atteignant 6 mg/kg, on n'a observé aucun effet indésirable, mais une rate est morte après avoir reçu une dose de 10 mg/kg, et 3 autres animaux ont eu des ulcères intestinaux pendant une autre étude portant sur l'injection sous-cutanée. Deux femelles qui recevaient la dose de 6 mg/kg avaient également des ulcères.

Dans le cadre des études de 15 semaines et de 90 jours comportant respectivement l'emploi de doses de 4 et 6 mg/kg, on a observé des diminutions significatives de l'hémoglobininémie, de l'hématocrite, des taux de protéines totales et d'alphaglobulines. Les taux de réticulocytes et de granulocytes neutrophiles ont augmenté de façon significative. Durant l'étude de 13 semaines, on n'a observé aucune lésion digestive, mais un rat recevant 6 mg/kg dans le cadre de l'étude de 15 semaines a fait une péritonite fibrinopurulente.

Dans le cadre d'une étude de 6 mois comportant l'administration de doses allant de 0,25 à 4 mg/kg, on n'a observé aucun effet aux doses inférieures à 1 mg/kg. À la dose de 2 mg/kg, on a relevé une augmentation du taux de granulocytes neutrophiles et une hypertrophie des ganglions mésentériques chez les rates. À la dose de 4 mg/kg, on a observé une diminution de l'hémoglobininémie, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire ainsi qu'une hausse de la numération leucocytaire et du taux de granulocytes neutrophiles chez les rates. Certaines femelles avaient également des ulcères intestinaux compliqués de péritonite et d'hypertrophie des ganglions mésentériques.

Dans le cadre d'une étude comportant l'ajout du produit à la moulée à raison de 0,25, 1,0 et 2,0 mg/kg pendant 98 semaines, on a cessé d'administrer la plus forte dose au bout de 59 semaines en raison de la mort de 54 % des rats et de 92 % des rates. Chez les rats qui recevaient les doses intermédiaire et élevée, on a observé une réduction de l'hémoglobininémie, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire ainsi qu'une neutrophilie. Chez les rates qui avaient reçu les doses de 1 et 2 mg/kg, la glycémie avait diminué et l'activité des phosphatases alcalines sériques était plus grande. À la 59^e semaine, le foie des 4 femelles qui avaient survécu à l'administration de la plus forte dose pesait environ 1,5 fois plus que celui des animaux témoins. Le poids des glandes surrénales des femelles qui avaient reçu les doses intermédiaire et élevée était significativement plus élevé.

Les altérations morphologiques liées au traitement comprenaient la splénomégalie, l'hypertrophie des ganglions mésentériques, l'ulcération du grêle, la péritonite (principalement chez les femelles qui avaient reçu les doses de 1,0 et 2,0 mg/kg), l'atrophie adénocorticale, la prostatite et l'hyperplasie des plasmocytes des ganglions mésentériques.

Études menées chez le chien avec le diclofénac sodique

Dans le cadre d'études de 16, 30 et 90 jours, des chiens ont reçu des doses allant de 0,5 à 10 mg/kg par voie orale. La mort ou des maladies graves caractérisées par un affaiblissement et une perte pondérale ont été imputées à la prise de doses d'à peine 1,0 mg/kg. On a également observé une diminution de l'hémoglobininémie, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire, du taux de protéines totales et de l'albuminémie; une élévation des numérations leucocytaire et réticulocytaire et des taux d'alphaglobuline et de bêtaglobuline; ainsi qu'une hématopoïèse marquée de la rate accompagnée de splénomégalie.

Ces altérations étaient associées aux érosions et aux ulcères perforés de la muqueuse gastrique et duodénale. On n'a fait état d'aucune altération chez les animaux ayant reçu la faible dose de 0,5 mg/kg durant l'étude de 90 jours.

Études menées chez le primate avec le diclofénac sodique

Dans le cadre d'une étude de 3 mois menée chez des singes rhésus ayant reçu des doses de 5, 15 et 50 mg/kg et d'une étude de 6 mois comportant l'administration de doses de 5, 15 et 75 mg/kg, la mort n'est survenue que chez les animaux qui avaient reçu la dose de 75 mg/kg. L'emploi du produit à toutes les doses s'est traduit par de la diarrhée ou des selles molles. L'hémoglobémie, l'hématocrite et la numération érythrocytaire ont diminué à toutes les doses, tandis que les numérations plaquettaire, leucocytaire et réticulocytaire ont augmenté. On n'a observé aucune altération macroscopique ou microscopique après l'emploi de doses atteignant 50 mg/kg. À la dose de 75 mg/kg, on a observé une élévation des taux de phosphatases alcalines et d'azote uréique du sang, une diminution de la protéinémie totale, une augmentation du poids du foie accompagnée de signes de vacuolisation et d'hypertrophie cellulaires, une vacuolisation des cellules rénales accompagnée de cylindres hyalins et de débris dans les tubules, ainsi que l'érosion ou l'ulcération du tube digestif et des hémorragies digestives.

On a mené une étude de toxicité d'une durée de 1 an chez le babouin comportant la prise orale de doses de 5, 15 et 50 mg/kg/jour. On a abandonné l'administration de la plus forte dose au 19^e jour pour donner une dose plus faible de 30 mg/kg à partir du 38^e jour. La dose moyenne a été réduite de 15 à 10 mg/kg à partir du 254^e jour. Cinq des 16 animaux qui recevaient la dose intermédiaire et 15 des 16 animaux qui recevaient la plus forte dose sont morts ou ont été sacrifiés in extremis. Les principaux signes étaient les vomissements, les frissons, la léthargie, les ulcères cutanés, les selles sanguinolentes, l'œdème facial et une forte diminution du gain pondéral. Après l'administration des doses intermédiaire et élevée, on a constaté une diminution liée à la dose de l'hémoglobémie, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire, et une augmentation des numérations réticulocytaire et plaquettaire, et du taux des leucocytes neutrophiles, accompagnées d'un glissement vers la gauche de la formule leucocytaire. Les taux de globulines sériques avaient augmenté. À la plus faible dose, on a observé des ulcères peu profonds du côlon. L'emploi de la plus forte dose a entraîné des ulcères du tube digestif, dont certains étaient perforés et avaient dégénéré en péritonite. Les altérations digestives liées à l'emploi des doses faible et intermédiaire étaient moins graves. Les animaux qu'on avait laissés se rétablir n'avaient pas de lésions gastriques ou intestinales attribuables au traitement.

Misoprostol

Études menées chez le rat avec le misoprostol

Des études de toxicité d'une durée de 2, 4, 5, 13 et 52 semaines ont comporté l'administration à des rats de doses pouvant atteindre 9000 mcg/jour par voie orale. Aucun animal n'est mort à cause du traitement.

Les signes cliniques étaient la diarrhée, la salivation, la dilatation et les pertes vaginales, la diminution du gain pondéral et l'augmentation de la prise alimentaire.

Dans le cadre de l'étude de 52 semaines, aucun signe clinique anormal n'a été observé chez les rats qui avaient reçu la dose de 160 mcg/kg, alors que tous les signes observés après l'administration des doses plus élevées avaient disparu à la fin de la période de récupération de 13 semaines.

Les altérations des paramètres biologiques observées en clinique comprenaient la diminution de la protéinémie totale et l'augmentation du taux sérique de fer. La protéinémie totale a diminué d'environ

7 à 11 % chez les animaux qui recevaient la dose de 9000 mcg/kg durant l'essai.

L'hyperkératose de la partie aglandulaire de l'estomac et l'hyperplasie épithéliale de la muqueuse glandulaire ont été les principales altérations macroscopiques et microscopiques relevées à toutes les doses. L'hyperplasie des cellules épithéliales superficielles du côlon a été observée à la dose de 9000 mcg/kg, mais elle avait disparu à la fin de la période de récupération. Les altérations morphologiques touchant l'estomac se sont traduites par l'augmentation du poids de l'estomac et du rapport entre le poids de l'estomac et le poids corporel.

L'examen au microscope électronique de la muqueuse gastrique de quelques animaux témoins et de quelques animaux qui avaient reçu la plus forte dose (9000 mcg/kg) a révélé la présence d'une hyperkératose de la muqueuse aglandulaire de l'estomac des animaux traités, mais les cellules de la muqueuse et la kératine étaient normalement structurées. Chez les rats qui avaient reçu la plus forte dose, les follicules gastriques de Frey situées dans le corps de l'estomac et l'antrum pylorique étaient plus profonds.

Études menées chez le chien avec le misoprostol

Les études de toxicité ont comporté l'administration par voie orale de doses allant de 30 à 1000 mcg/kg/jour à des chiens beagle pendant 2, 5, 13 et 52 semaines. Les signes cliniques les plus manifestes ont été les vomissements, la diarrhée, les selles molles et (ou) mucoïdes et l'élévation de la température rectale.

Les signes cliniques observés avaient disparu ou étaient moins graves à la fin des périodes de récupération (études de 13 et de 52 semaines).

Un animal qui recevait la dose de 300 mcg/kg a été sacrifié in extremis durant la première semaine de l'étude, parce qu'il avait cessé de manger.

Durant l'étude de 52 semaines, les taux moyens de chlorure avaient augmenté de façon significative, soit d'environ 2 %, 4 % et 5 %, respectivement, chez les femelles recevant les doses de 30, 100 et 300 mcg/kg. Tous les paramètres biologiques cliniques étaient normaux à la fin des périodes de récupération.

Dans le cadre de l'étude de toxicité de 52 semaines, on a radiographié les os longs au bout de 10 mois, sans observer de différence significative entre les animaux traités par le misoprostol et les animaux témoins. On n'a relevé aucun signe d'hyperostose.

L'altération macroscopique et microscopique observée uniformément était l'hyperplasie réversible des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique.

Après la période de récupération de 4 semaines comprise dans l'étude de 13 semaines, une légère hyperplasie épithéliale villositaire persistait chez les chiens qui avaient reçu 480 mcg/kg/jour. On n'a observé aucune altération macroscopique dans l'estomac après la période de récupération de 3 mois prévue à l'étude de 52 semaines, mais une hyperplasie des cellules épithéliales pyloriques a été détectée chez un seul chien qui avait reçu 300 mcg/kg.

Diclofénac sodique/misoprostol

Espèce	Durée	Aucun effet toxique significatif (mg/kg)*	Dose létale minimale (mg/kg)*
Rat	4 semaines	> 6	> 6

	6 mois	1	6
Chien	4 semaines	0,5	2
Singe	6 mois	> 6	50

* Correspondant à la dose de diclofénac sodique (dose quotidienne, voie orale)

Études menées chez le rat avec l'association de diclofénac sodique et de misoprostol

Dans le cadre d'une étude de 4 semaines, des rats ont reçu par voie orale des doses de misoprostol et de diclofénac sodique s'élevant respectivement à 2, 8 et 24 mcg/kg et à 0,5, 2 et 6 mg/kg. Deux autres groupes n'ont reçu que du diclofénac sodique à raison de 0,5 et 6 mg/kg. Aucun animal n'est mort, et on n'a observé aucun signe clinique ni altération macroscopique et microscopique. Le taux d'albumine sérique a diminué chez toutes les femelles traitées, peu importe la dose administrée.

Durant une étude de 6 mois, des rats ont reçu par voie orale des doses de misoprostol et de diclofénac sodique s'élevant respectivement à 4, 10 et 24 mcg/kg et à 1, 2,5 et 6 mg/kg. Trois autres groupes n'ont reçu que du diclofénac sodique à raison de 1, 2,5 et 6 mg/kg. On a observé des altérations macroscopiques et microscopiques suivantes, surtout chez les femelles qui recevaient les plus fortes doses : ulcération jéjunale fréquemment associée à la granulation tissulaire, dilatation et (ou) épaissement jéjunal et péritonite diffuse.

La splénomégalie et l'hématopoïèse extramédullaire de la rate ont été jugées consécutives à l'ulcération. Après la période de récupération de 4 semaines, des ulcères jéjunaux étaient présents chez 2 femelles qui avaient reçu l'association de doses élevées.

Les altérations chimiques hématologiques et sériques comprenaient l'anémie, la thrombocytose, la neutrophilie, la diminution de la protéinémie et de l'albuminémie, et l'augmentation du taux de phosphatases alcalines. La plupart de ces altérations persistaient toujours à la fin de la période de récupération. On a jugé que ces altérations concordaient avec les effets ulcérigènes directs ou indirects du diclofénac sur le tube digestif.

Études menées chez le chien avec l'association de diclofénac sodique et de misoprostol

Dans le cadre d'une étude de 4 semaines, des chiens ont reçu par voie orale des doses de misoprostol et de diclofénac sodique s'élevant respectivement à 2, 4 et 8 mcg/kg et à 0,5, 1 et 2 mg/kg. Deux autres groupes n'ont reçu que du diclofénac sodique, à raison de 0,5 et 2 mg/kg. Un chien qui recevait la plus forte dose de diclofénac seul et 3 autres qui recevaient la plus forte dose en association avec le misoprostol sont morts. La mortalité a été attribuée aux effets du diclofénac.

Les signes cliniques observés dans les 2 groupes qui recevaient les plus fortes doses comprenaient les selles foncées ou sanguinolentes, les selles molles, les vomissements, la réduction de l'activité et la pâleur des muqueuses. Les altérations macroscopiques et microscopiques comprenaient les ulcères du tube digestif, la péritonite, la nécrose ou l'œdème de la crête du rein, l'augmentation de l'hématopoïèse splénique, et l'atrophie thymique et prostatique. Les chiens des 2 groupes qui recevaient les plus fortes doses étaient anémiques et présentaient une neutrophilie et une diminution de la protéinémie, de l'albuminémie et de la calcémie. Dans les 2 groupes qui recevaient les plus fortes doses, le poids moyen de la rate avait augmenté, et le poids moyen du thymus avait diminué.

Le diclofénac a endommagé la crête rénale (hyperémie, œdème et nécrose) aussi souvent lorsqu'il était pris seul que lorsqu'il était pris en association avec le misoprostol. On a observé une différence significative quant à la gravité des lésions, la nécrose ayant touché 1 des 8 animaux qui recevaient l'association médicamenteuse et 3 des 8 chiens qui ne recevaient que le diclofénac.

Études menées chez le singe avec l'association de diclofénac sodique et de misoprostol

Dans le cadre d'une étude de 26 semaines, des singes cynomolgus ont reçu par voie orale des doses de misoprostol et de diclofénac sodique s'élevant respectivement à 24, 68 et 200 mcg/kg et à 6, 17 et 50 mg/kg. Deux autres groupes n'ont reçu que du diclofénac sodique à raison de 6 et 50 mg/kg. Les signes cliniques (selles molles et salivation) ont été observés surtout dans les groupes qui recevaient le traitement d'association et ont été considérés comme liés à l'emploi du misoprostol.

On a observé une diminution significative du gain pondéral à partir de la 3^e semaine chez les mâles qui recevaient de fortes doses de diclofénac; cet effet avait disparu à la fin de la période de récupération. Des altérations macroscopiques et microscopiques comprenant l'hyperémie, les hémorragies et les ulcérations digestives ainsi que diverses réactions inflammatoires dans d'autres organes, y compris la péritonite, ont été observées chez des singes morts durant l'étude et des animaux des 2 groupes qui avaient reçu les plus fortes doses après leur sacrifice prévu à la 26^e semaine. Chez une guenon qui recevait le diclofénac en fortes doses, on a relevé une myocardite et une péricardite aiguës associées à une pyélonéphrite suppurative. Après 4 semaines de récupération, l'hémorragie de la muqueuse cœcale était toujours présente chez 2 mâles qui recevaient la plus forte dose de l'association médicamenteuse, et chez 1 mâle de chaque groupe recevant respectivement le diclofénac en dose faible et en dose forte.

Des altérations des paramètres biologiques ont été constatées en clinique chez les singes des 2 groupes qui recevaient les plus fortes doses, mais elles étaient généralement plus marquées chez les animaux traités par le diclofénac seulement. Ces altérations comprenaient l'anémie accompagnée d'une augmentation de la numération des réticulocytes et des neutrophiles et d'une diminution de la numération lymphocytaire, la thrombocytose, la diminution de la calcémie et de l'albuminémie; et la hausse de la globulinémie. Hormis la numération des réticulocytes dans le groupe qui recevait la plus forte dose de diclofénac, les altérations des paramètres biologiques observées en clinique avaient disparu ou s'étaient atténuées à la fin de la période de récupération.

Génotoxicité :

Diclofénac sodique

D'après les résultats des épreuves suivantes, le diclofénac est dépourvu de pouvoir mutagène : test d'Ames sur *Salmonella* et microsomes, essai de mutation sur levure (*S. cerevisiae*), test de mutagénicité sur lymphome de souris hétérozygote (TK+/-), recherche d'anomalies chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse du hamster chinois, test d'aberration chromosomique et essai de dominance létale.

Misoprostol

Le pouvoir mutagène et cancérigène du misoprostol a été évalué dans le cadre de 5 essais in vitro : test d'Ames sur *Salmonella* et microsomes, test de mutagénicité sur lymphome de souris hétérozygote (TK+/-), échange de chromatides sœurs, essai de conversion sur levures et essai de transformation sur cellules C₃H/10T1/2. Tous les tests ont donné des résultats négatifs. Les résultats des tests d'Ames portant sur les produits de dégradation du misoprostol (SC-29636, SC-32759, SC-33188) étaient également négatifs.

Diclofénac sodique/misoprostol

Aucun signe de mutagénicité n'a été mis au jour par les épreuves suivantes : test d'Ames sur *Salmonella* et microsomes, recherche de mutation au locus HGPRT de cellules ovariennes du hamster chinois, recherche in vitro d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du rat et test du

micronoyau de souris.

Cancérogénicité :

On a étudié le pouvoir cancérogène du misoprostol chez le rat et la souris et celui du diclofénac sodique chez le rat. Le diclofénac et le misoprostol se sont révélés dépourvus de pouvoir cancérogène. Aucune étude du pouvoir cancérogène de l'association diclofénac sodique-misoprostol n'a été réalisée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Diclofénac sodique

On a étudié les effets du diclofénac sur la fertilité (volet I) et les périodes périnatale et postnatale (volet III) chez le rat, et mené des études de tératologie (volet II) chez la souris, le rat et le lapin. L'emploi du diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fécondité, mais celui de la plus forte dose de 4 mg/kg a entraîné des manifestations de toxicité chez les mères (ulcères intestinaux et péritonite). Durant le volet I, la croissance et la survie des ratons après la mise bas ont été comparables dans les groupes traité et témoin.

Aucun effet tératogène ne s'est manifesté pendant les essais menés dans le cadre du volet II, mais on a observé des manifestations de toxicité maternelle et d'embryotoxicité chez certains animaux. Il est établi que le diclofénac franchit la barrière placentaire chez la souris et la rate. Durant le volet III, des rates qui recevaient les doses de 2 et 4 mg/kg sont mortes. Chez toutes les mères mortes ou sacrifiées in extremis, on a observé une péritonite, présumée liée à des ulcères intestinaux. La mortalité et la résorption fœtale ont été plus fréquentes dans les 2 groupes traités. Les ratons dont les mères avaient reçu 4 mg/kg de diclofénac ont grandi moins vite après la première semaine de vie. La viabilité de la progéniture des rates qui avaient survécu n'a pas diminué.

Misoprostol

On a étudié les effets du misoprostol sur la fertilité (volet I) et les périodes périnatale et postnatale (volet III) chez le rat, et mené des études de tératologie (volet II) chez le rat et le lapin. L'emploi des plus fortes doses du médicament a occasionné les signes cliniques suivants : salivation, selles molles, léthargie et apparence négligée. Aucun signe clinique ne s'est manifesté après l'emploi du misoprostol à raison de 100 mcg/kg.

Bien qu'aucun animal traité ne soit mort, l'administration d'au moins 1600 et 300 mcg/kg, respectivement, a entraîné la baisse du poids corporel chez les rats et les lapins, tant mâles que femelles.

Dans le cadre de 2 études de fécondité menées chez le rat, le nombre d'ovules implantés a baissé chez les mères qui recevaient le misoprostol à des doses d'au moins 1600 mcg/kg. Durant un essai, l'emploi de doses allant de 1000 à 10 000 mcg/kg s'est traduit par une augmentation du nombre de résorptions fœtales, mais pendant les autres études, aucun cas de résorption n'a été rapporté. L'augmentation du nombre de résorptions et la diminution du nombre d'ovules implantés a entraîné la baisse du nombre de fœtus ou de ratons vivants chez les mères qui recevaient 10 000 mcg/kg de misoprostol, tandis que la baisse du nombre d'ovules implantés expliquait celle du nombre de fœtus chez les mères qui avaient reçu la dose de 1600 mcg/kg. La survie et le développement des fœtus et des ratons n'ont pas été affectés. Les évaluations des sens, du comportement et de la capacité de reproduction menées chez les ratons de première génération n'ont révélé aucun effet indésirable.

Pendant 2 études de tératologie, on n'a observé aucune manifestation d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité chez les rates qui avaient reçu la dose maximale de misoprostol de 10 000 mcg/kg.

Pendant les 2 études de tératologie, on n'a observé aucune manifestation de fœtotoxicité ou de tératogénicité chez les lapines qui avaient reçu la dose maximale de misoprostol de 1000 mcg/kg. Cependant, l'emploi d'une telle dose pendant une des études s'est traduit par l'augmentation du nombre de résorptions fœtales, signe d'une éventuelle embryotoxicité.

Durant l'étude portant sur les périodes périnatale et postnatale, l'administration de doses de 10 000 mcg/kg aux mères s'est traduite par le ralentissement de la croissance des ratons, comme en témoignait la diminution du gain pondéral pendant la lactation. Cependant, la survie des ratons n'a pas été affectée.

Diclofénac sodique/misoprostol

Des lapines ont fait l'objet d'une étude de tératologie (volet II) comportant l'administration par voie orale de doses de misoprostol et de diclofénac sodique s'élevant respectivement à 4, 12 et 40 mcg/kg et à 1, 3 et 10 mg/kg. L'emploi de la plus forte dose a entraîné une diminution de la prise alimentaire et du gain pondéral ainsi que des manifestations d'embryotoxicité et la mort d'un animal possiblement liée au traitement.

Aucune manifestation d'embryotoxicité ou de toxicité maternelle n'a été relevée chez les animaux qui avaient reçu les doses plus faibles. Enfin, aucun signe de fœtotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé après l'emploi des doses mentionnées ci-dessus.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrGD^{MD}-diclofenac/misoprostol 50 / PrGD^{MD}-diclofenac/misoprostol 75

comprimés entérosolubles de diclofénac sodique et de misoprostol

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **GD-diclofenac/misoprostol** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **GD-diclofenac/misoprostol** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Consultez votre médecin pour discuter des autres possibilités de traitement que GD-diclofenac/misoprostol, si l'un des cas suivants s'applique, ou s'est déjà appliqué, à vous :

- crise cardiaque ou angine (douleur à la poitrine)
- AVC ou mini-AVC
- insuffisance cardiaque congestive
- risque élevé de maladie cardiaque (p. ex., hypertension [« haute pression »], diabète, taux élevé de gras dans votre sang, tabagisme)

Il est important de prendre la plus faible dose de GD-diclofenac/misoprostol qui soulage votre douleur et/ou votre enflure pour la durée de traitement la plus courte possible afin de réduire au minimum le risque d'effets secondaires sur le cœur et les vaisseaux sanguins.

L'emploi de GD-diclofenac/misoprostol peut entraîner une élévation de la tension artérielle et/ou une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme GD-diclofenac/misoprostol, peuvent causer des problèmes gastriques (d'estomac) ou intestinaux (p. ex., ulcération, perforation, obstruction et saignement).

Ne prenez pas GD-diclofenac/misoprostol si vous êtes enceinte ou croyez que vous pourriez être enceinte. GD-diclofenac/misoprostol pourrait causer des contractions de l'utérus qui sont associées à des cas d'avortement, d'accouchement avant terme, d'anomalies congénitales et de mort fœtale.

Pourquoi utilise-t-on GD-diclofenac/misoprostol?

- GD-diclofenac/misoprostol est utilisé pour procurer un soulagement à court et à long terme des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose.

Comment GD-diclofenac/misoprostol agit-il?

GD-diclofenac/misoprostol contient deux médicaments différents, soit le diclofénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), et le misoprostol, un médicament qui contribue à protéger la muqueuse de l'estomac (car les AINS peuvent endommager l'estomac).

GD-diclofenac/misoprostol contribue à soulager la douleur, l'enflure et la raideur articulaires en réduisant la production de certaines substances (prostaglandines) et en aidant à maîtriser

l'inflammation. GD-diclofenac/misoprostol ne guérit PAS votre maladie ni ne l'empêche de s'aggraver. GD-diclofenac/misoprostol ne réduira la douleur et l'enflure que tant et aussi longtemps que vous le prendrez.

Quels sont les ingrédients de GD-diclofenac/misoprostol?

Ingrédients médicinaux : diclofénac sodique et misoprostol

Ingrédients non médicinaux : silice colloïdale, amidon de maïs, crospovidone, huile de ricin hydrogénée, hypromellose, lactose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, cellulose microcristalline, povidone K-30, hydroxyde de sodium, talc, citrate d'éthyle

GD-diclofenac/misoprostol se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

- Comprimés, 50 mg de diclofénac et 200 mcg de misoprostol
- Comprimés, 75 mg de diclofénac et 200 mcg de misoprostol

N'utilisez pas GD-diclofenac/misoprostol si :

- vous allez subir ou avez récemment subi un pontage cardiaque;
- vous êtes enceinte, prévoyez devenir enceinte ou êtes en travail prolongé pendant un accouchement;
- vous allaitez et ou prévoyez allaiter;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- vous êtes allergique au diclofénac sodique, au misoprostol, à un autre AINS ou à tout ingrédient de GD-diclofenac/misoprostol;
- vous avez des problèmes gastro-intestinaux tels qu'un ulcère, des saignements de l'estomac ou de l'intestin ou une maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
- vous avez une hémorragie au cerveau ou tout autre trouble de type hémorragique;
- vous avez une maladie du foie évolutive ou grave;
- vous avez une maladie du rein grave ou en aggravation;
- vous avez un taux élevé de potassium dans le sang;
- vous prenez d'autres AINS.

Les enfants et adolescents de moins de 18 ans ne doivent pas utiliser GD-diclofenac/misoprostol.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir GD-diclofenac/misoprostol, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez une maladie du foie ou des problèmes de foie;
- vous avez une maladie du rein ou des problèmes de rein;
- vous avez une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins, telle qu'une hypertension non maîtrisée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique établie ou une artériopathie périphérique;
- vous présentez des facteurs de risque élevé de maladie cardiovasculaire, tels que : hypertension, taux anormalement élevés de gras (cholestérol, triglycérides) dans le sang, diabète ou tabagisme;
- vous avez une mauvaise circulation sanguine dans les membres;
- vous avez déjà eu un ulcère ou une hémorragie à l'estomac ou aux intestins;

- vous avez déjà eu une hémorragie au cerveau;
- vous avez des troubles hémorragiques;
- vous avez des antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme l'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine »), le célécoxib, le diclofénac, le diflunisal, l'étodolac, le fénoprophène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le kétorolac, l'acide méfénamique, le méloxicam, la nabumétone, le naproxène, l'oxaprozine, le piroxicam, le rofécoxib, le sulindac, le ténoxycam, l'acide tiaprofénique, la tolmétine ou le valdécoxib (cette liste n'est PAS complète);
- vous avez des antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire;
- vous avez déjà subi une réaction d'hypersensibilité sévère au médicament (allergie médicamenteuse) se manifestant notamment par des problèmes de peau;
- vous suivez une diète spéciale, par exemple à faible teneur en sel;
- vous consommez de l'alcool.

Autres mises en garde

Réactions cutanées graves :

On a signalé de rares cas de réactions cutanées graves liées à l'utilisation de certains AINS comme GD-diclofenac/misoprostol et pouvant mettre la vie en danger. Ces troubles cutanés surviennent généralement au cours du premier mois de traitement. **CESSEZ de prendre GD-diclofenac/misoprostol** et avisez votre médecin immédiatement si vous remarquez des changements dans votre peau, pendant ou après le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machinerie lourde :

GD-diclofenac/misoprostol pourrait causer des troubles visuels, des étourdissements, des vertiges ou de la somnolence. N'utilisez pas de machinerie lourde si vous ressentez ces effets pendant que vous prenez GD-diclofenac/misoprostol.

Sensibilité à la lumière :

GD-diclofenac/misoprostol pourrait vous rendre plus sensible au soleil; toute exposition à la lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules sur la peau, une éruption cutanée, de la rougeur, des démangeaisons, une altération de la coloration de la peau ou des troubles de la vision. Si vous éprouvez ce genre de réaction, cessez de prendre GD-diclofenac/misoprostol et consultez votre professionnel de la santé.

REMARQUE À L'INTENTION DES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER :

Ne prenez pas GD-diclofenac/misoprostol si vous êtes enceinte ou pensez l'être, ni lors d'un accouchement prolongé. Ne commencez un traitement par GD-diclofenac/misoprostol qu'après avoir passé un test pour confirmer que vous n'êtes pas enceinte. Vous ne devez pas tomber enceinte ni tenter de tomber enceinte durant le traitement par GD-diclofenac/misoprostol et pendant au moins un mois (ou un cycle menstruel complet) après la fin du traitement. Cela signifie que vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace et discuter de celle-ci avec votre médecin. Cessez de prendre GD-diclofenac/misoprostol et avisez

immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant un traitement par GD-diclofenac/misoprostol.

Le misoprostol peut causer des contractions de l'utérus, un accouchement avant terme, des anomalies congénitales et un avortement ou par ailleurs causer du tort au fœtus. Le misoprostol aurait provoqué des cas de déchirure de l'utérus lorsqu'il a été administré après la huitième semaine de grossesse. La déchirure de l'utérus peut entraîner une grave hémorragie, une hystérectomie et/ou la mort de la mère ou du fœtus. Par conséquent, vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte.

Le diclofénac pourrait aussi prolonger le travail.

Les avortements causés par le misoprostol sont susceptibles d'être incomplets. Un avortement incomplet peut provoquer de graves complications médicales entraînant l'hospitalisation, une intervention chirurgicale, une éventuelle infertilité, et peut parfois causer la mort de la mère.

Ne prenez pas GD-diclofenac/misoprostol si vous allaitez ou prévoyez allaiter. L'organisme transforme le misoprostol en sa forme active, l'acide de misoprostol, qui peut passer dans le lait maternel et provoquer une diarrhée importante chez le nourrisson.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec GD-diclofenac/misoprostol :

- AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine ») ou autre AINS (p. ex., célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométacine, kétorolac, méloxicam, naproxène). Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire de l'AAS à faible dose pendant que vous prenez GD-diclofenac/misoprostol. Prenez l'AAS seulement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.
- antiacides. Ne prenez pas d'antiacides renfermant du magnésium (car ils peuvent causer de la diarrhée) tant que vous prenez GD-diclofenac/misoprostol. Pour choisir l'antiacide qui vous convient, demandez l'aide de votre pharmacien.
- antidépresseurs
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex., citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)
- antihypertenseurs. La prise de GD-diclofenac/misoprostol avec un antihypertenseur peut accroître le risque d'insuffisance rénale, surtout chez les personnes âgées ou déshydratées.
- diurétiques (p. ex., furosémide, hydrochlorothiazide)
- inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) (p. ex., énalapril, lisinopril, perindopril, ramipril)
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (p. ex., candésartan, irbésartan, losartan, valsartan)
- bêtabloquants

- médicaments pour éclaircir le sang (p. ex., warfarine, AAS, clopidogrel). La prise de GD-diclofenac/misoprostol avec un médicament qui éclaircit le sang augmente le risque d'hémorragie, dans l'estomac ou ailleurs.
- corticoïdes (y compris les glucocorticoïdes) (p. ex., prednisone)
- cyclosporine
- digoxine
- lithium
- méthotrexate
- hypoglycémisants oraux (médicaments contre le diabète)
- phénytoïne (utilisée pour traiter les crises convulsives)
- tacrolimus
- sulfinpyrazone (médicament contre la goutte)
- voriconazole (médicament contre les infections fongiques)
- La consommation d'alcool pendant votre traitement par GD-diclofenac/misoprostol peut augmenter votre risque d'avoir des problèmes gastro-intestinaux. Vous devez donc éviter les boissons alcoolisées pendant toute la durée du traitement.

Comment GD-diclofenac/misoprostol s'administre-t-il?

- Les comprimés GD-diclofenac/misoprostol doivent être avalés entiers.
- Prenez GD-diclofenac/misoprostol immédiatement après un repas ou avec une collation ou du lait.
- Ensuite, restez debout ou assis pendant 15 à 30 minutes après avoir pris votre médicament. Cela contribue à prévenir l'irritation qui pourrait à la longue vous donner du mal à avaler.
- **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.**
- Pour aider à prévenir les effets secondaires, votre professionnel de la santé vous prescrira la plus faible dose efficace de GD-diclofenac/misoprostol. Prenez GD-diclofenac/misoprostol exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.

Dose habituelle

Adultes : Prenez 50 mg de diclofénac 2 fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 100 mg de diclofénac.

Surdose

Le surdosage peut entre autres provoquer les symptômes suivants : douleurs à l'estomac, confusion, somnolence, diminution du tonus musculaire, tremblements des mains impossibles à maîtriser, crises épileptiques, essoufflement, diarrhée, fièvre, accélération ou accentuation des pulsations cardiaques, ralentissement du rythme cardiaque, étourdissements et perte de conscience.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de GD-diclofenac/misoprostol, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez de prendre une dose de GD-diclofenac/misoprostol, prenez la dose suivante au moment où vous devriez la prendre normalement. Ne doublez pas la dose pour rattraper la dose oubliée. Il est important de prendre GD-diclofenac/misoprostol comme votre médecin vous l'a prescrit. Essayez de vous rappeler de prendre GD-diclofenac/misoprostol au moment prévu. Associez la prise de votre médicament à une activité quotidienne régulière, pour vous aider à ne pas oublier de dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GD-diclofenac/misoprostol?

Lorsque vous prenez ou recevez GD-diclofenac/misoprostol, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- GD-diclofenac/misoprostol peut causer certaines réactions indésirables, surtout durant le traitement de longue durée ou à fortes doses. Ces réactions peuvent nécessiter l'attention d'un médecin lorsqu'elles se manifestent. Faites part à votre médecin de tous les symptômes et effets indésirables que vous observez en cours de traitement.
- Il semble que les personnes âgées et celles qui sont frêles ou affaiblies soient plus sensibles aux effets indésirables des médicaments ou qu'elles en éprouvent plus souvent.
- Consultez IMMÉDIATEMENT votre médecin si vous avez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres symptômes évoquant une grippe, surtout s'ils s'accompagnent, ou sont suivis peu après, d'une éruption cutanée. Il pourrait s'agir des signes avant-coureurs d'une GRAVE RÉACTION ALLERGIQUE au médicament.
- Les malaises d'estomac sont un des problèmes fréquemment associés à la prise d'AINS. Si vous avez des malaises d'estomac (indigestion, nausées, vomissements, maux d'estomac ou diarrhée) persistants, consultez votre médecin.
- Parce que le misoprostol fait augmenter la production de mucus, certains patients ont la diarrhée. Si c'est votre cas, continuez de prendre GD-diclofenac/misoprostol, car cela signifie simplement que le médicament fait effet. Habituellement, la diarrhée dure tout au plus 2 ou 3 jours. Si la diarrhée persiste plus d'une semaine, consultez votre médecin.
- Tandis que votre organisme s'habitue au misoprostol, vous aurez peut-être des crampes douloureuses à l'estomac. Comme la diarrhée, ce symptôme disparaît habituellement au bout de quelques jours. Sinon, consultez votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Indigestion, nausées, maux d'estomac ou diarrhée	✓		
FRÉQUENT			
Étourdissements, vertige	✓		
Insomnie	✓		
Maux de tête	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Éruption cutanée, démangeaisons			✓
Vomissements, gaz intestinaux, rots	✓		
PEU FRÉQUENT			
Saignements			✓
Selles sanguinolentes ou noirâtres			✓
Vue brouillée ou autres troubles de la vue			✓
Variation de la fréquence ou du rythme cardiaque, variation de la tension artérielle, insuffisance cardiaque, caillot sanguin, accident vasculaire cérébral			✓
Malaise, fièvre, enflure et frissons		✓	
Douleurs menstruelles, saignements vaginaux anormaux, infection vaginale		✓	
Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou sensation de serrement dans la poitrine			✓
Ecchymoses (bleus), urticaire ou enflure			✓
Maux de gorge ou ulcères buccaux		✓	
Vomissement de sang			✓
RARE			
Douleur mammaire		✓	
Cauchemars	✓		
Pancréatite : douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			✓
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions, symptômes ressemblant à ceux de 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			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
d'autres parties du corps, enflure du visage, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise dans la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine produite ou urine foncée, urticaire, rougeur, sécheresse et démangeaisons, taches de couleur pourpre ou rouge sur la peau, ecchymoses (bleus)			
Enflure des pieds ou des mollets		✓	
Coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, urine foncée (rouge ou brune)			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Agranulocytose : fièvre, frissons. Symptômes rappelant ceux de la grippe. Faiblesse		✓	
Masse bénigne dans l'intestin, difficulté à avaler			✓
Troubles de l'audition		✓	
Anémie hémolytique : fatigue et essoufflement		✓	
Infections : sepsie (infection touchant le corps entier)			✓
Nausée, fatigue, léthargie, diarrhée, prurit, coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, avec ou sans démangeaisons, sensibilité dans la partie supérieure droite de l'abdomen et symptômes ressemblant à ceux de la grippe			✓
Convulsions, raideur du cou, tremblements, évanouissement, modification de l'humeur ou des pensées			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités 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/drogue.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez ce médicament à une température de 15 à 25 °C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Ne gardez PAS de médicaments périmés ni de médicaments dont vous n'avez plus besoin. Tout médicament périmé ou non utilisé devrait être retourné au pharmacien.

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

Pour en savoir plus sur GD-diclofenac/misoprostol :

- Communiquez 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 en communiquant avec le promoteur, GenMed, division de Pfizer Canada SRI, au 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par GenMed, division de Pfizer Canada SRI, 17300, autoroute Transcanadienne Kirkland (Québec) H9J 2M5.

Dernière révision : 22 mai 2024