

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC

Diclofénac sodique en solution ophtalmique

0,1 % p/v

Anti-inflammatoire - Analgésique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto Ontario
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
21 janvier 2016

Numéro de contrôle : 190272

Table des matières

| | |
|--|---------------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES..... | 5 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 7 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 7 |
| SURDOSAGE | 8 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 8 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 9 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE LA MANIPULATION..... | 9 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 9 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 10 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 10 |
| ESSAIS CLINIQUES | 10 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 11 |
| MICROBIOLOGIE | 16 |
| TOXICOLOGIE..... | 16 |
| RÉFÉRENCES..... | 18 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 21 |

P **APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC**
Diclofénac sodique en solution ophtalmique
0,1 % p/v

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Tous les ingrédients non médicamenteux |
|-----------------------|--|--|
| Ophthalmique topique | Solution ophtalmique diclofénac sodique à 0,1 % | Agent de conservation : acide sorbique à 0,2 % Ingrédients non médicamenteux : acide borique, édétate disodique dihydraté, huile de ricin polyoxyl 35, trométhamine et eau pour injection |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC (diclofénac sodique à 0,1 % p/v) est indiquée dans les affections oculaires suivantes :

- Inflammation post-opératoire à la suite d'une chirurgie de la cataracte
- Inflammation post-traumatique non chronique de plaies non pénétrantes

Pédiatrie (moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'intervalle posologique de la solution ophtalmique de diclofénac sodique n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 18 ans. APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC n'est pas recommandé chez les enfants.

Gériatrie (plus de 65 ans) :

La solution ophtalmique de diclofénac sodique a été bien tolérée par les patients âgés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au diclofénac sodique, à un ingrédient de la préparation ou à l'un des composants du médicament. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section **Formes posologiques, composition et conditionnement** de la monographie du produit.

Comme pour tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien, APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC est contre-indiqué chez les patients chez qui l'acide acétylsalicylique ou les autres médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines provoquent des crises d'asthme, de l'urticaire, une rhinite aiguë ou d'autres manifestations allergiques. Il existe un risque de sensibilité croisée à l'acide acétylsalicylique, aux dérivés de l'acide phénylacétique ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les gouttes ophtalmiques ne doivent pas être administrées par injection. Elles ne doivent jamais être injectées sous la conjonctive ou introduites directement dans la chambre antérieure de l'œil.

Les effets anti-inflammatoires du diclofénac ophtalmique peuvent masquer la survenue ou l'évolution d'une infection oculaire. Le médecin doit donc être vigilant pour dépister toute infection qui pourrait survenir chez les patients prenant ce médicament.

En présence d'infection ou de risque d'infection, on doit administrer une antibiothérapie appropriée en même temps que la solution ophtalmique de diclofénac sodique.

Hématologique

Les patients traités par d'autres médicaments pouvant prolonger le temps de saignement ou ayant des effets hémostatiques négatifs pourraient éprouver une exacerbation de leurs symptômes avec la solution ophtalmique de diclofénac sodique.

L'utilisation de certains médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens est associée à un risque de temps de saignement prolongé en raison de l'interférence avec l'agrégation des thrombocytes. Selon certains rapports, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques oculaires peuvent causer un saignement accru des tissus oculaires (dont un hyphéma) conjointement à une chirurgie des yeux. On doit faire preuve de prudence dans l'utilisation d'AINS après une intervention chirurgicale ou en concomitance avec des agents qui prolongent le temps de saignement.

Ophtalmologique

Les patients présentant des signes de dégradation des cellules épithéliales de la cornée doivent cesser immédiatement de prendre la solution ophtalmique de diclofénac sodique et faire l'objet d'un suivi étroit pour assurer la santé de la cornée.

Tous les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques (AINS) peuvent ralentir ou retarder la guérison. C'est aussi le cas des corticostéroïdes topiques. L'administration concomitante d'AINS topiques (comme la solution ophtalmique de diclofénac sodique) et de stéroïdes topiques peut accentuer le risque de problèmes de guérison. Il faut également souligner que l'administration concomitante de solution ophtalmique de diclofénac sodique et de corticostéroïdes topiques chez des patients présentant déjà une inflammation cornéenne significative peut augmenter le risque de complications cornéennes. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de diclofénac sodique et de corticostéroïdes topiques. [Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament]

L'expérience post-commercialisation acquise avec les AINS topiques indique que les patients ayant subi des chirurgies oculaires compliquées ou sont atteints d'une dénervation cornéenne, de lésions épithéliales de la cornée, de diabète sucré, d'une maladie de la surface de l'œil (p. ex., sécheresse oculaire) et de polyarthrite rhumatoïde, ou ayant subi plusieurs chirurgies oculaires dans une courte période de temps, peuvent être davantage vulnérables aux réactions indésirables oculaires (kératite, rupture épithéliale, amincissement de la cornée, infiltrats cornéens, érosion de la cornée, ulcération de la cornée et perforation de la cornée). Ces réactions peuvent menacer la vision. Les AINS topiques, comme la solution ophtalmique de diclofénac sodique, doivent être

administrés avec prudence chez ces patients. L'expérience post-commercialisation acquise avec les AINS topiques indique également que l'administration de ces médicaments plus de 24 heures avant ou au-delà de 14 jours après une chirurgie peut accroître le risque d'apparition et de gravité de réactions indésirables affectant la cornée.

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

On doit éviter de porter des lentilles cornéennes souples lors du traitement. On doit enlever les lentilles avant l'instillation des gouttes et attendre au moins 15 minutes après l'instillation avant de les réinsérer.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'innocuité de la solution ophtalmique de diclofénac sodique durant la grossesse n'a pas été établie; par conséquent, son usage n'est pas recommandé chez la femme enceinte, sauf si les bienfaits possibles pour la mère l'emportent sur les risques pour l'enfant.

Femmes qui allaitent :

L'innocuité de la solution ophtalmique de diclofénac sodique durant l'allaitement n'a pas été établie; par conséquent, son usage n'est pas recommandé chez la femme qui allaite, sauf si les bienfaits possibles pour la mère l'emportent sur les risques pour l'enfant.

Gériatrie (plus de 65 ans) :

La solution ophtalmique de diclofénac sodique a été bien tolérée par les patients présentant des inflammations oculaires post-traumatiques et des réactions inflammatoires de l'œil découlant d'une chirurgie de la cataracte, y compris les personnes âgées ayant des cataractes séniles nécessitant l'extraction du cristallin et la réimplantation.

Pédiatrie (moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'intervalle posologique de la solution ophtalmique de diclofénac sodique n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 18 ans. APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC n'est pas indiqué chez les enfants.

Effets sur la capacité à conduire ou à utiliser de la machinerie :

Les patients présentant des troubles de la vision, notamment une vision trouble, doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou d'opérer de la machinerie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'effet indésirable le plus fréquemment observé est une irritation passagère d'intensité légère à modérée de l'œil.

Les autres effets indésirables moins fréquemment observés sont la douleur oculaire, le prurit oculaire, l'hyperémie oculaire et une vision trouble immédiatement après l'instillation des gouttes oculaires.

Une kératite ponctuelle ou des lésions cornéennes ont été observées, habituellement après des applications fréquentes.

Dans de rares cas, une dyspnée et une exacerbation de l'asthme ont été signalées.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des réactions indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Après instillation dans l'œil, la solution ophtalmique de diclofénac sodique a causé une sensation de brûlure légère à modérée chez 5 à 15 % des patients étudiés. Ces symptômes étaient transitoires et ont rarement nécessité l'arrêt du traitement. En outre, on a signalé un cas de chacun des symptômes suivants : sensibilité à la lumière, goût désagréable, sensation de pression et coloration de la cornée. On a rapporté deux cas de réaction allergique. La fréquence des cinq derniers symptômes était de 0,2 à 0,3 % de tous les patients étudiés.

Dans le cadre d'études portant sur la chirurgie de la cataracte, une kératite a été signalée chez jusqu'à 28 % des patients recevant la solution ophtalmique de diclofénac sodique, bien que dans un grand nombre de ces cas, la kératite ait été remarquée avant l'amorce du traitement.

On a signalé une élévation de la pression intraoculaire chez environ 15 % des patients à la suite de leur chirurgie de la cataracte.

Des plaintes de larmoiement ont été signalées dans environ 30 % des études de cas ayant subi une chirurgie réfractive par incision.

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez 5 % des patients ou moins : anomalies de la vision, élévation aiguë de la PIO, vision trouble, conjonctivite, dépôts sur la cornée, œdème cornéen, opacification de la cornée, lésions cornéennes, écoulements, enflure de la paupière, injection, iritis, irritation, démangeaisons, troubles de larmoiement et allergie oculaire.

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez 3 % des patients ou moins : douleur abdominale, asthénie, frissons, étourdissements, œdème facial, fièvre, maux de tête, insomnie, nausée, douleur, rhinite, infection virale et vomissements.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Chez les patients vulnérables aux troubles cornéens, notamment lors de la prise de corticostéroïdes ou en présence de maladies concomitantes, dont les infections et la polyarthrite rhumatoïde, le diclofénac a été associé à une kératite ulcéreuse, un amincissement de la cornée,

une kératite ponctuée, une anomalie de l'épithélium cornéen et à un œdème cornéen. Tous ces effets peuvent menacer la vision.

On a signalé des états allergiques, dont l'hyperémie conjonctivale, la conjonctivite allergique, l'érythème de la paupière, l'allergie oculaire, l'irritation oculaire, l'œdème de la paupière, le prurit de la paupière, l'hyperémie oculaire, l'urticaire, une éruption cutanée, l'eczéma, l'érythème, le prurit, une hypersensibilité, l'asthme, la dyspnée, la toux et la rhinite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante de la solution ophtalmique de diclofénac sodique et de corticostéroïdes topiques chez des patients présentant déjà une inflammation cornéenne significative peut augmenter le risque de complications cornéennes, comme un ralentissement de la guérison de la cornée ou un retard dans la guérison; on doit donc faire preuve de prudence.

Il faut aussi prendre note que l'utilisation concomitante de la solution ophtalmique de diclofénac sodique et de médicaments qui prolongent le temps de saignement peut accroître le risque d'hémorragie.

Le diclofénac oculaire à 0,1 % a été utilisé en association avec des antibiotiques oculaires dans le cadre d'études cliniques. L'association s'est avérée sécuritaire.

Si on doit utiliser plus d'un produit médicinal ophtalmique topique, on doit attendre au moins 5 minutes entre l'administration de chaque médicament. Les onguents oculaires doivent être appliqués en dernier.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Chirurgies de la cataracte :

Préopératoire : instiller 1 goutte dans le sac conjonctival jusqu'à 5 fois durant les 3 heures qui précèdent l'intervention.

Post-opératoire : instiller 1 goutte dans le sac conjonctival 15, 30 et 45 minutes après l'intervention et ensuite de 3 à 5 fois par jour, jusqu'à concurrence de 4 semaines.

Inflammation post-traumatique non chronique de plaies non pénétrantes :

Instiller 1 goutte dans le sac conjonctival 4 à 5 fois par jour, selon la gravité de la maladie. Faire un prélèvement pour culture avant d'instaurer le traitement.

Administration

Dans la chirurgie, la solution ophtalmique de diclofénac sodique a été combinée à des mesures préopératoires conventionnelles telles que des mydriatiques et des antibiotiques topiques.

Pour réduire le degré d'absorption systémique et accroître l'activité locale, on recommande l'occlusion nasolacrymale ou la fermeture de la paupière pendant les 2 minutes qui suivent l'instillation.

Pour éviter une dilution des substances actives lorsqu'on utilise un autre médicament ophtalmique, ménager un intervalle d'au moins 5 minutes entre chaque instillation.

On ne doit pas porter de lentilles cornéennes souples pendant le traitement. Les lentilles doivent être retirées avant l'application des gouttes. On doit attendre au moins 15 minutes après l'utilisation avant de réinsérer les lentilles.

SURDOSAGE

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

L'expérience due au surdosage avec le diclofénac sodique est limitée, même en administration systémique. Le risque de réponse toxique aiguë est pratiquement nul, puisqu'une bouteille de 5 mL de la solution ophtalmique de diclofénac sodique contient seulement 5 mg de diclofénac sodique, soit 3 % de la dose orale habituellement recommandée chez l'adulte.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le diclofénac sodique est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien pourvu de propriétés analgésiques. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé; toutefois, il n'agit pas à travers l'axe hypophyso-surrénalien, même lorsqu'on l'administre par voie systémique. Le diclofénac sodique inhibe la synthèse des prostaglandines en interférant dans l'action de la prostaglandine synthétase. Les prostaglandines jouent un rôle majeur dans de nombreux processus inflammatoires de l'œil et semblent avoir un rôle dans la réponse myotique au cours de la chirurgie oculaire. L'application topique de diclofénac sodique diminue significativement l'activité de la prostaglandine synthétase dans l'œil enflammé, mais ne semble pas supprimer le système immunitaire.

Pharmacodynamie

Des études cliniques ont montré que la solution ophtalmique de diclofénac sodique inhibe le myosis pendant la chirurgie de la cataracte, et qu'il réduit l'inflammation consécutive aux interventions chirurgicales, aux traumatismes ou lors d'autres affections inflammatoires non infectées. La solution ophtalmique de diclofénac sodique réduit la fréquence et l'intensité de l'œdème maculaire cystoïdien en administration prophylactique chez les patients atteints de cataracte et subissant une extraction du cristallin avec implantation d'une lentille intraoculaire.

L'épithélisation n'a pas été défavorablement affectée ou retardée. Après l'intervention chirurgicale, une légère élévation transitoire de la pression intraoculaire (PIO) a été observée chez certains patients, même en utilisant la solution ophtalmique de diclofénac sodique.

Pharmacocinétique

Chez l'homme, le médicament passe rapidement dans l'humeur aqueuse à la suite de l'instillation topique de 3-16 gouttes de diclofénac sodique à 0,1 % dans l'œil. Les taux de diclofénac inchangé dans l'humeur aqueuse variaient grandement, allant de 10 à 505 ng/g. Après l'instillation d'une dose unique de gouttes ophtalmiques, on ne décèle pas de taux plasmatiques du médicament, indiquant qu'il ne se produit pas d'absorption systémique mesurable.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservation :

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

Autres :

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE LA MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

En plus que la substance active, le diclofénac sodique, chaque mL contient aussi des ingrédients non médicinaux :

Agent de conservation : acide sorbique

Ingrédients non médicinaux : acide borique, édétate disodique dihydraté, huile de ricin polyoxyl 35, trométhamine et eau pour injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

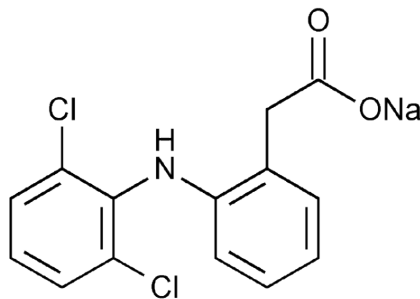
Nom propre : Diclofénac sodique USP

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

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

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

ESSAIS CLINIQUES

La solution ophtalmique de diclofénac sodique a été étudiée dans le traitement de l'inflammation post-traumatique résultant de plaies non pénétrantes. En outre, elle a été utilisée comme traitement prophylactique contre les réactions inflammatoires résultant de la chirurgie des cataractes.

L'inflammation post-traumatique de l'œil a répondu rapidement à la solution ophtalmique de diclofénac sodique et la ré-épithélialisation n'a pas été retardée.

Les inflammations de l'œil sont associées à quatre principaux symptômes cibles : injection conjonctivale, injection ciliaire, douleur et lésion cornéenne. Ces symptômes furent surveillés

périodiquement dans une série de 147 patients présentant divers états inflammatoires aigus et chroniques. Dans les 4-5 jours suivant le début du traitement par la solution ophtalmique de diclofénac sodique, 90 à 96 % des patients montraient une nette amélioration. Parmi ce groupe de patients, 96 % furent considérés cliniquement guéris après une moyenne de 4-15 jours de traitement par la solution ophtalmique de diclofénac sodique.

On a démontré que la solution ophtalmique de diclofénac sodique est tout aussi utile comme traitement anti-inflammatoire post-opératoire chez des patients subissant une chirurgie de la cataracte. En général, le traitement par la solution ophtalmique de diclofénac sodique a été instauré 3-4 heures avant la chirurgie et s'est poursuivi après la chirurgie (jusqu'à 4 semaines) à la dose anti-inflammatoire usuelle requise.

La solution ophtalmique de diclofénac sodique a réduit ou éliminé de façon efficace les réactions inflammatoires postopératoires telles que la turbidité de la chambre antérieure, l'œdème cornéen, la hausse des taux de protéines, l'injection ciliaire et l'hyperémie conjonctivale. En outre, la douleur post-opératoire a été constamment réduite. La solution ophtalmique de diclofénac sodique a aussi été associée à un important effet antimyotique, qui était manifeste durant la chirurgie même, de même que durant le premier jour après la chirurgie.

La solution ophtalmique de diclofénac sodique a été bien tolérée par les patients présentant des inflammations oculaires post-traumatiques et des réactions inflammatoires de l'œil découlant d'une chirurgie de la cataracte, y compris les personnes âgées ayant des cataractes séniles nécessitant l'extraction du cristallin et la réimplantation. Parmi les quelque 500 patients qui ont participé aux essais cliniques avec la solution ophtalmique de diclofénac sodique, 5 à 15 % se sont plaints d'une légère sensation de brûlure transitoire au moment de l'instillation. Le traitement n'a pas été interrompu pour des raisons d'intolérance ou de mauvaise acceptation de la part des patients.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le diclofénac sodique est un dérivé de l'acide phénylacétique pourvu d'activités anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques démontrées dans divers modèles pharmacologiques.

Activité anti-inflammatoire

Rats : administration orale

La puissance anti-inflammatoire a été évaluée en mesurant l'inhibition de l'œdème de la patte (solution de carraghénine et suspension de kaolin) et la réduction de l'arthrite associée (adjuvant de Freund).

Inhibition de l'œdème provoquée par

| Préparation | Carraghénine (DE ₅₀ mg/kg) p.o.* | Kaolin (DE ₅₀ mg/kg) p.o.* |
|--------------------|--|--|
| Diclofénac sodique | 2,1 | 1,2 |

* Déterminée par interpolation graphique de 3 doses ou plus

Rats : administration topique à l'œil

On a provoqué une inflammation oculaire chez les rats au moyen de divers agents chimiques dont la carraghénine, la formaline, l'albumine, la levure et la moutarde. Une dose de diclofénac sodique à 0,1 % a été instillée dans l'œil à divers moments jusqu'à quatre heures avant l'administration de l'agent chimique provocateur. Le pourcentage de l'inhibition maximale par le diclofénac sodique de

l'œdème provoqué chimiquement a été supérieur aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'indométhacine, le traitement de référence.

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

Lapins : administration topique à l'œil

Paracentèse oculaire

À la suite de la paracentèse primaire de la chambre antérieure, l'œil du lapin devient congestionné et il y a un afflux de protéines dans l'humeur aqueuse. La paracentèse provoque une irritation oculaire chez les lapins; il s'agit donc d'un bon modèle pour tester des agents anti-inflammatoires ophtalmiques.

Lorsqu'on a traité des lapins avec une dose de diclofénac sodique à 0,1-1 %, 30 minutes avant la paracentèse, la hausse du taux de protéines dans l'humeur aqueuse a été atténuée de jusqu'à 85 %. Cette réponse était comparable à celle obtenue avec l'indométhacine et a démontré que le médicament pénètre dans l'iris à des taux suffisants pour interférer avec les effets engendrés par les prostaglandines dans la chambre antérieure.

D'autres groupes de lapins ont reçu 1 goutte de diclofénac sodique (3×10^{-6} à 3×10^{-2} M) de 15 à 30 minutes avant la paracentèse. Une deuxième paracentèse a été effectuée 30 minutes après la première afin de causer une inflammation primaire et secondaire. On a observé une inhibition de l'afflux de protéines en relation avec la dose, laquelle a été de 100 % aux doses plus élevées. L'effet optimal a été atteint avec 100-300 nmol/mL et la DI_{50} a été de 5,4 nmol/œil (équivalant à 0,0017 %). Cet effet inhibiteur était légèrement plus puissant que celui obtenu avec l'indométhacine.

On a fait une comparaison des gouttes de diclofénac sodique à 0,01 % et de l'excipient chez les lapins prétraités avec 1 goutte de l'anti-inflammatoire avant la provocation. L'inhibition moyenne de l'afflux de protéines provoqué par la paracentèse a été de 72 ± 7 %, ce qui se compare avantageusement à l'indométhacine et est supérieur aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens testés. L'efficacité du diclofénac sodique a été liée à son haut degré de solubilité lipidique, ce qui rehausse la pénétration dans les tissus intraoculaires.

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

Dans un autre groupe de lapins chez qui on avait effectué des paracentèses primaires et secondaires, l'effet anti-inflammatoire a été évalué en mesurant la concentration des protéines dans l'humeur aqueuse, la numération des leucocytes, la pression intraoculaire (PIO) et le diamètre de la pupille. Une heure avant la première paracentèse, on a instillé un volume de 50 mcL de diclofénac sodique à des concentrations de 0-20 mM. Les concentrations supérieures à 2 mM ont significativement réduit les concentrations de protéines, l'accumulation des leucocytes dans l'humeur aqueuse secondaire ainsi que la PIO ($p < 0,001$), mais elles n'ont pas entraîné un effet antimyotique.

Dans une étude où la paracentèse primaire a été suivie d'une leucotaxie provoquée chimiquement, on a instillé en prophylaxie diverses concentrations de gouttes de diclofénac sodique une heure avant la paracentèse. À des concentrations de $\geq 0,064$ %, le diclofénac sodique a diminué les concentrations de protéines et l'accumulation des leucocytes dans l'humeur aqueuse, et a fortement inhibé l'augmentation de la PIO.

Uvéite provoquée par endotoxines :

L'uvéite a été provoquée chez les lapins en injectant l'endotoxine *Shigella* dans le centre de l'humeur vitrée de chaque œil. Quinze minutes avant l'injection de l'endotoxine, les animaux ont été prétraités avec 10 μ L de diclofénac sodique à des concentrations allant de 0,0625 à 1 % ou avec l'excipient seul comme témoin. On a fait des instillations subséquentes 5, 12 et 23 heures après la provocation. Aux concentrations allant jusqu'à 0,25 %, les gouttes de diclofénac sodique ont inhibé significativement l'afflux de leucocytes et l'activité de la prostaglandine synthétase ($p < 0,01$) et ont réduit la teneur en protéines dans l'humeur aqueuse ($p < 0,05$). La concentration optimale a été de 0,25 %; les concentrations plus élevées semblent provoquer une irritation en soi.

On a aussi provoqué une uvéite dans l'œil du lapin en injectant de l'albumine sérique bovine dans l'humeur vitrée. Après le rétablissement, les animaux ont été soumis à une deuxième provocation par injection i.v. de 10 mg/kg d'albumine sérique bovine pour obtenir une deuxième réponse. On a administré à des groupes d'animaux, soit 100 mL de diclofénac sodique à 0,25 %, soit de l'indométhacine à 0,5 %, en 3 applications sur la cornée au cours d'une période de 24 heures, débutant 30 minutes avant la provocation i.v. À un autre groupe d'animaux, on a administré des gouttes de diclofénac sodique, 100 mL t.i.d. au cours d'une période de 48 heures, débutant 24 heures après la provocation i.v.

Les gouttes de diclofénac sodique ont diminué significativement la réaction oculaire à la réponse immunitaire en administration tant antérieure que postérieure à la provocation. Par contre, les concentrations de protéines et de leucocytes ne furent que légèrement affectées par l'indométhacine. Le diclofénac et l'indométhacine ont tous deux causé une inhibition de l'activité de la prostaglandine synthétase ($p < 0,05$), qui était significativement élevée, au-delà des valeurs normales à la suite de l'intervention.

| Effets des gouttes de diclofénac à 0,25 % et de l'indométhacine à 0,5 % sur l'uvéite provoquée par l'albumine sérique bovine chez les lapins | | | | |
|--|------|------------------|--------------------|----------------------------------|
| Traitement | Œil+ | Protéine (mg/mL) | Leucocyte (/cu mm) | Formation de PG (ng/iris/30 min) |
| Prétraitement | T | 16,5 \pm 6,6* | 2 518 \pm 583* | 2,9 \pm 1,1* |
| Diclofénac Na | C | 36,2 \pm 6,9 | 6 532 \pm 933 | 28,1 \pm 7,8 |
| | | | | |
| Post-traitement | T | 25,5 \pm 5,5** | 2 396 \pm 336* | 47,5 \pm 13,1* |
| Diclofénac Na | C | 25,3 \pm 3,8 | 3 638 \pm 518 | 91,7 \pm 17,9 |
| | | | | |
| Prétraitement | T | 18,8 \pm 3,7 | 6 845 \pm 2 346 | 27,0 \pm 4,4* |
| Indométhacine | C | 15,1 \pm 2,3 | 8 883 \pm 1 954 | 85,6 \pm 16,2 |

+T = œil traité C = contrôle * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$
Toutes les valeurs exprimées en moyenne \pm SEM

Brûlures expérimentales de l'œil à l'alcali

On a instillé des gouttes de diclofénac sodique (1,0 %), d'indométhacine (0,5 %) ou de l'excipient dans les yeux des lapins chez qui le segment antérieur de l'œil avait été brûlé légèrement à l'alcali. Les gouttes ont été instillées 3 fois par jour et les animaux ont été contrôlés tous les 4 jours pendant 12 jours. Les deux principes actifs ont réduit substantiellement la vascularisation de la

cornée et l'injection intravasculaire. Les taux de lactate et de glucose du stroma cornéen ont diminué de façon marquée, signalant ainsi que les anomalies de la barrière humeur aqueuse/sang étaient redevenues normales et que les concentrations des leucocytes avaient été réduites.

Régénération de la cornée

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

Ces résultats sont corroborés dans une autre étude chez des lapins qui ont subi une déépithélialisation partielle de la cornée. Les gouttes de diclofénac sodique (0,01 %, 0,1 % et 0,5 %) ont inhibé efficacement la libération de leucocytes polynucléaires dans les larmes sans toutefois influencer sur le taux de régénération de la cornée.

Cobayes : administration topique à l'œil

Kératite provoquée par virus

On a injecté à des cobayes le virus *Herpes simplex* de type 1 dans le but de provoquer une conjonctivite et une kératite graves. Deux groupes d'animaux ont reçu 5 instillations quotidiennes de diclofénac sodique à 0,1 % ou de phosphate de dexaméthasone en gouttes, et ce, 3 à 10 jours après l'inoculation. Deux autres groupes ont reçu soit l'excipient, soit aucun traitement.

Aucun des traitements n'a réussi à atténuer la conjonctivite provoquée par le VHS, ce qui laisse supposer que cet état ne serait pas sous la médiation des prostaglandines.

Activité antimyotique

Lapins : myosis provoqué par chirurgie

On a étudié l'effet antimyotique de gouttes de diclofénac sodique à 0,1 % et d'atropine à 0,1 % chez des groupes de lapins subissant une paracentèse de la chambre antérieure. Deux groupes d'animaux ont reçu des gouttes, soit de diclofénac, soit d'atropine, à différents intervalles commençant deux heures avant la chirurgie. Un troisième groupe a reçu une association des deux principes actifs (l'atropine étant instillée 5 minutes après chaque application de diclofénac) et un quatrième groupe a reçu une solution saline comme témoin. Le diamètre de la pupille a été mesuré avec un compas chirurgical.

Le diclofénac sodique seul a efficacement inhibé la réponse myotique provoquée par chirurgie avec un effet controlatéral significatif. L'atropine a aussi fait preuve d'un effet antimyotique marqué, toutefois sans effet controlatéral. Lorsqu'on a associé les deux médicaments, le diclofénac sodique a semblé rehausser l'effet de l'atropine.

Inhibition des prostaglandines

Il existe une corrélation étroite entre certaines réactions fébriles et une augmentation des taux de prostaglandines dans le cerveau. Le diclofénac (0,5 mcg/mL) a diminué la formation de la prostaglandine E2 parallèlement à l'antipyrèse, sans toutefois causer d'hypothermie chez l'animal afebrile. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines *in vitro* (IC₅₀ mcM/L) a été de 1,6.

Adhésivité plaquettaire

À une dose de 15 mcg/mL, le diclofénac a réduit de 50 % l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène chez le lapin. L'adhésivité provoquée par l'ADP à la même dose a été affectée de façon similaire. À une dose de 10 mg/kg p.o., le diclofénac a protégé les lapins de l'action létale de la thrombokinas sans effets délétères.

Pharmacocinétique

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

Des lapins ont reçu une application unique 50 mcL de 50 mcg de diclofénac sodique marqué au ¹⁴C dans les deux yeux. La concentration maximale du médicament a été observée dans le tissu externe directement en contact avec la solution, la cornée et la conjonctive, 30 minutes après l'application. Le médicament a pénétré dans la cornée et on le retrouve à des taux mesurables dans tous les tissus oculaires pendant au moins 6 heures. La différence de concentration dans les tissus externes et intraoculaires a été d'environ un ordre de grandeur. De faibles concentrations de diclofénac sodique ont été absorbées dans la circulation sanguine et elles étaient toujours décelables dans le sang jusqu'à 6 heures après l'application topique.

| Concentrations moyennes de diclofénac sodique dans le sang et les tissus oculaires des lapins après application topique de 50 mcg par œil | | | | |
|--|----------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Tissu* | Intervalle de temps | | | |
| | 0,5 heure | 1,0 heure | 3,0 heures | 6,0 heures |
| Sang | 0,053 | 0,015 | 0,009 | 0,010 |
| Cornée | 8,366 | 3,451 | 1,120 | 2,126 |
| Conjonctive | 4,722 | 0,933 | 0,428 | 0,600 |
| Membrane nictitante | 2,814 | 0,461 | 0,460 | 0,196 |
| Corps ciliaire | 0,564 | 0,211 | 0,067 | 0,161 |
| Scléra | 0,470 | 0,105 | 0,60 | 0,086 |
| Choroïde/rétine | 0,451 | 0,099 | 0,041 | 0,040 |
| Iris | 0,358 | 0,228 | 0,116 | 0,275 |
| Humeur aqueuse | ** | 0,168 | 0,050 | ** |
| Nerf optique | 0,071 | 0,076 | 0,076 | ** |
| Humeur vitrée | 0,025 | 0,007 | ** | ** |
| Cristallin | 0,014 | 0,008 | 0,006 | 0,012 |

*Concentrations exprimées en mcg/g

**Non disponible

Chez l'homme, le médicament pénètre rapidement dans l'humeur aqueuse à la suite de l'application topique de 3-16 gouttes de diclofénac sodique à 0,1 % dans l'œil. Les taux de diclofénac inchangé dans l'humeur aqueuse étaient très variables, s'étendant de 10 à 505 ng/g.

Aucune concentration du médicament n'a été décelée dans le plasma, indiquant qu'il ne se produit pas d'absorption systémique mesurable à la suite d'une instillation unique de gouttes ophtalmiques.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

| Espèces | Volume Diclofénac-Na (mL/kg) | Dose équivalente (mg/kg) | Mortalité |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------|
| Souris (mâles et femelles) | 5 | 5 | 0/10 |
| | 30 | 30 | 0/10 |
| | 50 | 50 | 7/10 |
| | 100 | 30 | 3/15 |
| Rats (mâles et femelles) | 30 | 30 | 0/10 |
| | 50 | 50 | 1/10 |

La DL₅₀ orale chez les souris a été établie à 103,8 mg/kg chez les femelles et entre 30 et 50 mg/kg chez les mâles. Les signes de toxicité comprenaient la ptose, une activité motrice réduite et la diarrhée.

Chez les rats, la dose orale maximale a été limitée par le volume de solution pouvant être administré. Le taux de mortalité de 50 % n'a pas été atteint et la DL₅₀ a été établie à > 50 mg/kg. Les signes de toxicité chez les rats comprenaient la salivation, l'hypothermie, une activité motrice réduite et la cachexie.

Toxicité chronique

Toxicité générale du diclofénac sodique

Des rats mâles et femelles ont été traités avec le diclofénac sodique par voie orale pendant 59 à 98 semaines à des doses allant de 0,25 à 2,0 mg/kg/jour. Une ulcération dose-dépendante du tractus gastro-intestinal a été observée. Toutefois, le gain de poids et la consommation alimentaire des groupes traités ont été semblables à ceux observés chez les animaux témoins. Des paramètres hématologiques montrant une neutrophilie et une anémie ont été observés dans les groupes recevant des doses allant de fortes à intermédiaires, plus particulièrement chez les femelles. Les femelles ont aussi eu tendance à développer une hypertrophie des surrénales, ainsi qu'une baisse du taux de glucose et une hausse du taux de phosphatase alcaline.

L'administration orale à long terme de 0 à 50 mg/kg/jour de diclofénac sodique à des babouins a aussi causé une ulcération gastro-intestinale. La constipation avec diarrhée occasionnelle a aussi été un signe marqué. Chez tous les animaux, il s'est produit une baisse du taux d'albumine sérique reliée à la dose; de l'anémie et une augmentation de la vitesse de sédimentation ont été observées à la dose élevée. Tous les paramètres physiques et hématologiques sont retournés à la normale au cours de la période de rétablissement.

Le diclofénac sodique n'a pas eu d'effets mutagènes ni d'effets carcinogènes chez les rongeurs.

Études sur l'irritation locale

Étude d'une semaine chez les lapins

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

Étude de 2 semaines chez les lapins

On a instillé des solutions de diclofénac sodique à 0,25 % et 0,5 % (50 mcL) 8 fois par jour dans le sac conjonctival inférieur des yeux de lapins. Un groupe a reçu une solution saline comme témoin. Après deux semaines de traitement, on n'a pas noté de signes d'irritation ni d'altérations dans les structures oculaires ou tissus de la paupière. La PIO dans le groupe traité et le groupe témoin était comparable.

Étude de 4 semaines chez les lapins

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

Études de 3 mois chez les lapins

On a instillé du diclofénac sodique à 0,1 % ou 0,05 % dans le sac conjonctival 5 fois par jour pendant 3 mois. Un troisième groupe a reçu une solution saline seulement. L'œil gauche de chaque animal a été traité, alors que l'œil droit a servi de témoin.

Les examens cliniques n'ont révélé aucune anomalie systémique ou locale. Des examens ophtalmiques minutieux, ainsi que des examens de laboratoire et des examens pathologiques des structures oculaires, ont confirmé que la solution de diclofénac sodique à 0,1 % est sécuritaire lorsqu'elle est administrée par voie topique à l'œil du lapin pour des périodes prolongées.

RÉFÉRENCES

1. Agata, M., Mizuno, Y. et Abe, T. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory agent, diclofenac sodium eye drops, on experimentally caused conjunctivitis of rats. *Fol. Ophth. Jap.* 35: 604-612, 1984
2. Behrens-Baumann, W. Inhibition of inflammation and prophylaxis of cystoid macular oedema following intracapsular cataract operation and lens implantation. *Données internes, Dispersa Inc., Mississauga, Ontario*
3. Boles-Carenini, B. Naclof[®] (0.1% diclofenac sodium) ophthalmic solution in the treatment of patients undergoing cataract removal: a double-blind study versus 0.1% dexamethasone disodium phosphate. *Internal Dispersa Report, mars, 1988*
4. Bonomi, L., Perfetti, S. et Bellucci, R. Prevention of surgically-induced miosis by diclofenac eye drops. *Ann. Ophthal.* 19: 142-145, 1987
5. Brogdan, R.N., Heel, R.C., Pakes, G.E. *et al.* Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* 20: 24-48, 1980
6. Congdon NG, Schein OD, von Kulajta P, Lubomski LH, Gilbert D, Katz J. Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Cataract Refract Surg* avril 2001;27(4):622-31.
7. Dadeya S, Kamlesh (2002). Comparative evaluation of diclofenac and dexamethasone following strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*; 39(3):166-8.
8. Gabison EE, Chastang P, Menashi S, *et al.* (2002) Corneal perforation following photorefractive keratectomy and prolonged use of diclofenac; *ARVO-abstracts*; Mai 02.
9. Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ. Keratitis ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology* mai 2001;108(5):936-44.
10. Hayashi, M., Araie, M. and Motonari, M. The effects of diclofenac eye drops on inflammation following cataract surgery. *Ganka Rinsho Iho. (J)* 78. 4, 1984
11. Ilic, J. *et al.* Comparison de l'effet anti-inflammatoire des collyres de dexamethasone et de diclofénac. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 186: 494-498, 1984
12. Kobayashi, C. *et al.* The efficacy of the nonsteroidal anti-inflammatory preparation diclofenac sodium aqueous eye drops on postoperative inflammation. *Ganka Rinsho Iho. (J)* 78:3, 1984
13. Krupp, P. *et al.* (The mechanism of the effect of Voltaren). *Therapiewoche* 26: 3-20, 1976
14. Kulkarni, P. et Srinivasan, B.C.: Diclofenac and enolicam as ocular anti-inflammatory drugs in rabbit corneal wound model. *J. Ocular Pharmacol.* 2: 171-175, 1986

15. Laitinen J, Nuutinen LS, Puranen J, Ranta P, Salomaki T. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drug, diclofenac, on haemostasis in patients undergoing total hip replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 486-489.
16. Leuenberger, P. Open study of diclofenac eye drops in the treatment of various ocular diseases. Data-on-file, CIBA Vision, Mississauga, Ontario
17. Lin JC, Rapuano CJ, Laibson PR, Eagle RC Jr, Cohen EJ. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. *Arch Ophthalmol* 2000;118(8):1129-32.
18. Masuda, K. *et al.* The efficacy of diclofenac sodium eye drops in postoperative inflammation. *Ganka Rinsho Iho.* (J) 80: 1545-1563, 1986
19. Menassé, R., Hedwell, P.R., Kraetz, J. *et al.* Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. *Scand. J. Rheumatol.*22 (Suppl.): 5-15, 1978
20. Merté, H.J.: Inhibition of operative miosis by diclofenac eye drops. Internal Dispensa Report, May 20, 1985
21. Pharmakakis NM, Andrikopoulos GK, Papadopoulos GE, *et al.* (2002) Does identification of the causal organism of corneal ulcers influence the outcome. *Eur.J.Ophthalmol*; 13(1):11-7.
22. Riess, W. *et Stierlin, H.*: Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent, Voltaren. *Scand. J. Rheumatol.* 22 (Suppl.): 17-29, 1978.
23. Robertson S. Alcon recalls its generic diclofenac. *Ocular Surgery News* 1999;17/21:1.
24. Ronen, S., Rozeman, Y., Zylbermann, R. *et al.* Treatment of ocular inflammation with diclofenac sodium double-blind trial following cataract surgery. *Ann. Ophthal.* 177: 577-581, 1985
25. Rossetti L, Bujtar E, Castoldi D, *et al.* (1996) Effectiveness of diclofenac eyedrops in reducing inflammation and the incidence of cystoid macular edema after cataract surgery. *J Cataract Surg*; 22 (Suppl 1):794-9.
26. Rowland, J.M., Ford, C.J., Della Puca, R.A. *et al.* Effects of topical diclofenac sodium in a rabbit model of ocular inflammation and leukotaxis. *J. Ocular Pharmacol.* 2: 23-29, 1986
27. Stodmeister, R. and Marquardt, R. A nonsteroidal anti-inflammatory agent in chronic conjunctivitis. A double-blind study of Naclor and dexamethasone. *Fortschr. Ophthalmol.* 83: 199-202, 1986
28. Todd, P.A. *et Sorkin, E.M.* Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 35: 244-285, 1988
29. Van Haeringen, N.J., Oosterhuis, J.A., Van Delft, J.L. *et al.* Drug prevention of blood-aqueous barrier disruption. *Ophthalmic Res.* 15: 180-184, 1983
30. Van Husen, H. Topical treatment of anterior ocular diseases with diclofenac Na eye drops. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 188: 615-619, 1986

31. Witmer, R. et Zinkernagel, R. Double-blind randomized trial of diclofenac eye solution versus prednisolone eye solution on preoperative prophylaxis and postoperative treatment of inflammation in patients undergoing intraocular lens extraction and implantation. Données internes, CIBA Vision, Mississauga, Ontario
32. Monographie de produit – VOLTAREN OPHTHA*. Alcon Canada Inc. Date de révision : 12 août 2015

*Voltaren Ophtha est une marque déposée

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC Diclofénac sodique en solution ophtalmique, 0,1 % p/v

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC (diclofénac sodique) en solution ophtalmique, 0,1 % p/v, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé pour traiter l'inflammation de l'œil après une chirurgie de la cataracte et l'inflammation après une blessure non pénétrante à l'œil.

Les effets de ce médicament :

Les gouttes oculaires APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC réduisent la douleur et l'inflammation en atténuant la production de certaines substances appelées prostaglandines.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'UTILISEZ PAS APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC si vous avez une allergie au diclofénac sodique, ou à tout autre ingrédient de la préparation (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**), ou à d'autres médicaments du groupe des AINS, dont l'acide acétylsalicylique, le diflusal, l'ibuprofène, le flurbiprofène, le kétoprofène, l'indométhacine, l'acide méfénamique, le piroxicam, le sulindac ou l'acide tiaprofénique.

APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC ne doit pas être prescrit aux enfants de moins de 18 ans.

L'ingrédient médicinal est :

Diclofénac sodique, 0,1 % p/v

Les ingrédients non médicinaux sont :

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

Les formes posologiques sont :

La solution ophtalmique à 0,1 % p/v (diclofénac sodique) se présente en bouteilles de 2,5 mL, 5 mL et 10 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC si :

- vous êtes enceinte ou planifiez le devenir pendant la prise de ce médicament;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous prenez un corticostéroïde topique. Prendre APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC et un corticostéroïde en même temps peut ralentir la cicatrisation de la plaie;
- vous avez subi une intervention chirurgicale oculaire complexe ou de multiples interventions chirurgicales oculaires, ou vous présentez des troubles cornéens préexistants, un diabète, des troubles de la surface oculaire (comme la sécheresse oculaire) ou la polyarthrite rhumatoïde. Vous pourriez présenter un risque accru d'effets secondaires oculaires graves. Prendre APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC plus de 24 heures avant ou pendant plus de 14 jours après une intervention chirurgicale oculaire peut aussi accroître le risque de présenter des effets secondaires oculaires graves;
- vous avez d'autres problèmes médicaux;
- vous portez des lentilles cornéennes souples. N'ADMINISTREZ PAS APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC pendant le port de lentilles cornéennes souples. Retirez les lentilles avant l'application du produit et réinsérez-les au plus tôt 15 minutes après l'application.

PENDANT que vous prenez APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC :

- consultez votre médecin si vous n'éprouvez pas de soulagement ou si tout autre problème se manifeste, par exemple, une infection ou un saignement oculaires;
- signalez à votre médecin toute réaction. Cela est très important, car votre médecin

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

pourra plus facilement faire une détection précoce et prévenir tout problème;

- si votre vision est trouble, NE CONDUISEZ PAS de voiture et N'OPÉREZ PAS de la machinerie.

CESSEZ d'utiliser APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC et consultez votre médecin si vous présentez un trouble oculaire grave.

Des examens médicaux réguliers, y compris la surveillance de la pression intraoculaire sont essentiels.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC si vous prenez tout autre médicament (sur ordonnance ou en vente libre), y compris :

- des corticostéroïdes
- des médicaments qui prolongent le temps de saignement
- des antibiotiques

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC est prévu pour usage topique uniquement.

Dose habituelle chez les adultes :

Chirurgie de la cataracte

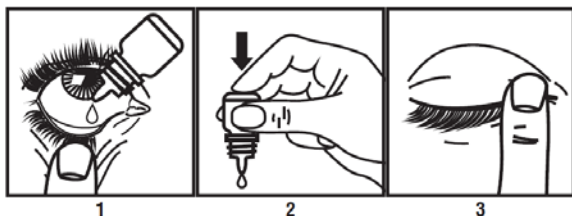
Avant l'intervention : Instillez 1 goutte dans l'œil touché jusqu'à 5 fois pendant les 3 heures qui précèdent l'intervention chirurgicale prévue.

Après l'intervention : Instillez 1 goutte dans l'œil touché 15, 30 et 45 minutes après l'intervention. Ensuite, instillez 1 goutte 3 à 5 fois par jour jusqu'à concurrence de 4 semaines.

Inflammation d'une plaie non pénétrante

Instillez 1 goutte dans l'œil touché 4 à 5 fois par jour comme vous l'a indiqué votre médecin.

Utilisation :



- Lavez-vous les mains et assoyez-vous ou tenez-vous debout confortablement. Si vous portez des lentilles cornéennes, retirez-les avant d'appliquer les gouttes oculaires.
- Inspectez visuellement l'embout à débit réglé pour vous assurer qu'il n'est pas ébréché ou fissuré.
- Afin d'éviter la contamination du produit, évitez que l'embout à débit réglé ne touche votre œil ou tout autre objet. Les gouttes oculaires et le compte-gouttes doivent demeurer propres.
- Au moyen d'un doigt propre, tirez la paupière inférieure pour former une petite « poche » entre la paupière et l'œil. La goutte sera déposée ici (illustration 1).
- Approchez l'embout de la bouteille de votre œil. Il peut être utile de faire cela devant un miroir.
- Pressez doucement la base de la bouteille pour appliquer une goutte d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC à la fois.
- NE PRESSEZ PAS la bouteille : elle est conçue pour qu'une simple pression douce à sa base soit suffisante (illustration 2).
- Fermez la paupière et appliquez une légère pression au coin de l'œil avec votre index pendant 2 minutes (illustration 3).
- Si vous utilisez les gouttes pour les deux yeux, répétez ces étapes pour l'autre œil.
- Fermez bien le capuchon de la bouteille après l'utilisation. N'ESSUYEZ PAS et NE RINCEZ PAS l'embout à débit réglé.
- Si la goutte tombe à côté de l'œil, recommencez.
- Essuyez tout liquide excédentaire sur votre visage au moyen d'un mouchoir.
- Si vous devez administrer plus d'une goutte dans le même œil, attendez au moins 5 minutes avant d'administrer la goutte suivante. Les onguents oculaires doivent être appliqués en dernier.
- Lavez-vous les mains pour éliminer toute trace du médicament.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Une surdose ne causera normalement pas de problèmes aigus. En cas d'ingestion accidentelle d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC, buvez des liquides pour diluer le médicament.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de ce médicament, administrez-la le plus tôt possible. Cependant, si l'heure de la dose suivante est pratiquement arrivée, omettez la dose oubliée et reprenez votre horaire régulier. NE DOUBLEZ PAS la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Il est possible que vous éprouviez occasionnellement une sensation de brûlure légère ou modérée lors de l'instillation d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC dans l'œil. En général, ce symptôme disparaît rapidement, mais si cet effet ou d'autres effets persistent, consultez votre médecin.

Les effets secondaires oculaires observés moins fréquemment englobent une réaction allergique, des démangeaisons oculaires, la rougeur de l'œil et une vision trouble immédiatement après l'instillation des gouttes dans l'œil, la douleur oculaire, l'inflammation de la surface de l'œil avec dommages à la surface, la sensibilité à la lumière, une vision anormale, une réaction allergique oculaire, l'œdème oculaire, l'opacification de la surface de l'œil, l'irritation oculaire, la rougeur de la paupière, l'enflure ou l'éruption cutanée et une cornée colorable.

Les effets secondaires peu fréquents dans le reste de l'organisme comprennent un mauvais goût dans la bouche, une sensation de pression, la douleur abdominale, une sensation de faiblesse, des frissons, des étourdissements, un œdème facial, la fièvre, les maux de tête, les troubles du sommeil, la nausée, la douleur, l'irritation nasale, une infection virale, l'urticaire, une éruption cutanée, l'eczéma, la rougeur cutanée, la toux, les réactions allergiques et les vomissements.

Si vous utilisez APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC après une chirurgie de la cataracte, vous pourriez ressentir une pression oculaire accrue (pression intraoculaire).

Si vous utilisez APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC après une chirurgie réfractive, vous pourriez remarquer un larmoiement.

Si vous utilisez des corticostéroïdes, avez des infections ou la polyarthrite rhumatoïde, vous pourriez présenter des ulcères, ou un amincissement ou une inflammation de la cornée, ce qui peut causer une perte de la vision.

Signalez à votre médecin toute réaction. Cela est très important, car votre médecin pourra plus facilement faire une détection précoce et prévenir tout problème.

| Effets secondaires graves et procédures à suivre | | | | |
|--|---|---|--------------|---|
| Symptôme / effet | | Parlez à votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats |
| | | Cas graves seulement | Tous les cas | |
| Peu fréquent | Ulcère, amincissement ou œdème de la cornée | | * | |
| | Lésions des couches externes de la cornée | | * | |
| | Essoufflement | | | * |
| | Intensification des signes et symptômes de l'asthme | | * | |
| | Réaction allergique grave | | | * |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-DICLOFENAC OPHTHALMIC, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les bouteilles à la température ambiante (entre 15° et 30 °C), à l'abri de la lumière. Jeter 28 jours après ouverture.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Garder la bouteille hermétiquement fermée entre deux utilisations. Garder ce médicament ainsi que tous les autres médicaments dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

Vous pouvez obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au :

1-800-667-4708

Le présent dépliant se trouve également sur le site : <http://www.apotex.ca/produits>.

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

Dernière révision : 21 janvier 2016