

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYLAN-NABUMETONE

(Comprimés de nabumétone, BP)

500 mg

ANTI-INFLAMMATOIRE NON-STÉROÏDIEN

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke, ON
Canada

Date de révision : 3 mai 2011

Control No.: 145416

Table of Contents

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	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUE	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
TOXICOLOGIE	24
REFERENCES	28
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	31

Pr MYLAN-NABUMETONE

(Comprimés de nabumétone, BP)

500 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé I 500 mg	cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, sel de sodium de saccharine, méthylcellulose hydroxypropyl, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol et talc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mylan-Nabumetone (nabumétone) est indiqué pour le soulagement des poussées de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose et de la douleur chronique causée par ces affections.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Les patients âgés de plus de 65 ans ainsi que les patients fragiles ou affaiblis sont les plus susceptibles de manifester diverses réactions indésirables aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cette question est abordée brièvement dans la section intitulée **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Pédiatrie

On ne dispose d'aucune donnée clinique.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section intitulée **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

- Patients qui ont déjà présenté une hypersensibilité à ce médicament ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il ne faut pas négliger la possibilité d'une réaction croisée entre les divers AINS.
- Patients ayant un ulcère gastro-duodéal en évolution, des antécédents d'ulcère récurrent ou une maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif.
- Patients qui présentent une atteinte grave ou une détérioration de la fonction rénale. Les patients dont l'insuffisance rénale est moins importante sont exposés à un risque de détérioration de la fonction rénale si on leur prescrit un AINS. Par conséquent, ils doivent faire l'objet d'une surveillance. Voir la section intitulée **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**.
- Mylan-Nabumetone ne doit pas être administré aux patients atteints d'un syndrome complet ou partiel de polypes nasaux ou chez qui la prise d'AAS ou d'autres AINS provoque de l'asthme, une rhinite, de l'urticaire ou tout autre type de réaction allergique. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont déjà produites chez ces patients. De plus, les patients qui éprouvent les problèmes médicaux décrits ci-dessus sont exposés à un risque de réaction grave même s'ils ont déjà pris un AINS sans manifester d'effets indésirables.
- Patients atteints d'une insuffisance hépatique importante ou d'une hépatopathie évolutive.
- L'administration de Mylan-Nabumetone n'est pas recommandée en association avec d'autres AINS en raison de l'absence de données démontrant les bienfaits synergiques de cette association et du risque d'effets secondaires additifs.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Méningite aseptique

Occasionnellement, avec certains AINS, des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation) ont été observés. Les patients atteints d'une affection auto-immune (lupus érythémateux disséminé, connectivite mixte, etc.) semblent être prédisposés à cette maladie. Bien qu'aucun cas de méningite aseptique n'ait été signalé à la suite de l'administration de nabumétone en comprimé, le médecin doit être attentif à toute manifestation possible de cette complication chez ces patients.

Infection

Comme les autres médicaments anti-inflammatoires, la nabumétone peut masquer les signes habituels d'infection.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la **PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, TOXICOLOGIE.**

Cardiovasculaire

Des cas de rétention aqueuse et d'œdème ont été observés chez des patients traités par la nabumétone. Par conséquent, comme dans le cas de nombreux autres AINS, il ne faut pas oublier que la nabumétone peut précipiter l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou chez les patients dont la fonction cardiaque est altérée. La nabumétone doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute autre affection qui les prédispose à la rétention aqueuse.

Le traitement par un AINS comporte un risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints d'une affection comme le diabète sucré ou l'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent un traitement d'association par un inhibiteur bêta-adrénergique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. Pendant le traitement prolongé, il convient de surveiller périodiquement les concentrations d'électrolytes sériques, surtout chez les patients exposés à un risque.

Gastro-intestinal

Des cas d'ulcère gastro-duodéal, de perforation et d'hémorragie du tractus gastro-intestinal, parfois graves et occasionnellement mortels peuvent survenir en tout temps, avec ou sans symptômes, pendant le traitement par un AINS, y compris la nabumétone. Bien que des affections mineures des voies digestives hautes, comme la dyspepsie, soient fréquentes et se manifestent généralement au début du traitement, le médecin doit rester attentif à l'apparition d'un ulcère ou d'une hémorragie chez les patients recevant un traitement prolongé par un anti-inflammatoire non stéroïdien, même en l'absence d'antécédents de troubles gastro-intestinaux.

La nabumétone doit être administrée sous surveillance médicale étroite aux patients sujets à une irritation gastro-intestinale, et particulièrement à ceux ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Dans ces cas, le médecin doit évaluer les bienfaits du traitement par rapport aux risques possibles qu'il présente.

Dans le cadre de prolongations d'essais cliniques ouverts menés auprès de 1 677 patients traités par la nabumétone (1 140 patients suivis pendant 1 an et 927, pendant 2 ans), l'incidence cumulative d'ulcères gastro-duodénaux était de 0,3 % (IC à 95; 0 %, 0,6 %) après 3 à 6 mois, de 0,5% (IC à 95 %; 0,1 %, 0,9%) après 1 an et de 0,8 % (IC à 95 %; 0,3 %, 1,3 %) après 2 ans. Le médecin doit informer ses patients des signes et des symptômes associés à une toxicité gastro-intestinale grave et leur demander de communiquer immédiatement avec un médecin s'ils manifestent une dyspepsie persistante ou d'autres signes ou symptômes indiquant la présence d'un ulcère ou d'une hémorragie gastro-intestinale.

Comme une ulcération et une hémorragie gastro-intestinales graves peuvent survenir sans symptômes avant-coureurs, le médecin doit suivre les patients qui reçoivent un traitement prolongé en vérifiant périodiquement leur taux d'hémoglobine et en étant attentif aux signes et aux symptômes d'ulcération et d'hémorragie. Il doit également les informer de l'importance de ce suivi.

Si la présence d'un ulcère est soupçonnée ou confirmée ou si une hémorragie gastro-intestinale survient, il faut cesser immédiatement le traitement par la nabumétone, instaurer un traitement approprié et suivre étroitement le patient.

Les études menées jusqu'ici ont révélé qu'il n'existe aucun groupe de patients qui n'est pas exposé à un risque d'ulcération et d'hémorragie. Les antécédents de troubles gastro-intestinaux graves et d'autres facteurs, comme la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le fait d'être de sexe féminin et la prise d'un anticoagulant, ont été associés à un risque accru d'ulcération et d'hémorragie. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le médicament en même temps que d'autres traitements connus pour augmenter le risque d'ulcère gastro-intestinal (p. ex., des corticostéroïdes administrés par voie orale).

Des doses élevées de n'importe quel AINS peuvent augmenter le risque d'occurrence de ces réactions, bien que des essais cliniques contrôlés aient montré l'absence de ce risque dans la plupart des cas. Lorsqu'on envisage l'administration de doses relativement importantes (comprises dans l'éventail posologique recommandé), il faut que les bienfaits escomptés l'emportent sur la possibilité d'un risque accru de toxicité gastro-intestinale.

Les patients âgés de plus de 65 ans ainsi que les patients fragiles ou affaiblis sont les plus susceptibles de manifester diverses réactions indésirables aux AINS et l'incidence de ces réactions indésirables augmente généralement avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des cas de réactions gastro-intestinales mortelles sont signalés au sein de cette population. Les patients âgés sont également exposés à un risque d'ulcération et d'hémorragie de l'œsophage inférieur. Cependant, des données tirées d'études cliniques contrôlées portant sur la nabumétone (dans lesquelles 24 % des 1 677 patients étaient âgés de 65 ans ou plus) ont indiqué qu'il n'existait aucune différence sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité entre les patients âgés et les plus jeunes.

Comme pour les autres AINS, la dose la plus faible nécessaire doit être administrée dans chaque cas. Par conséquent, après avoir observé la réponse au traitement initial, on doit ajuster la dose pour répondre aux besoins particuliers de chaque patient.

Il n'existe aucune donnée probante indiquant que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine ou d'antiacides, ou des deux à la fois, empêche la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux ou permette la poursuite du traitement par la nabumétone lorsque ces effets indésirables se produisent.

Génito-urinaire

Certains AINS sont connus pour causer des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), hématurie ou cystite. Ces symptômes peuvent se manifester à tout moment suivant l'instauration du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés avec la poursuite du traitement. Si des symptômes urinaires apparaissent, il faut cesser immédiatement le traitement par la nabumétone pour permettre au patient de se retablir. L'arrêt du traitement doit se faire avant d'effectuer tout examen ou traitement urologiques.

Hématologique

Les médicaments qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines influent sur la fonction plaquettaire à divers degrés. Par conséquent, les patients chez qui l'action de ces médicaments pourrait avoir des effets indésirables doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par la nabumétone. Bien que les troubles de la dyscrasie sanguine (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplastique et l'agranulocytose) associés à la prise d'AINS soient rares, leurs conséquences peuvent être graves. Dans des études d'une durée de 1 semaine portant sur l'administration de doses répétées menées auprès de volontaires en bonne santé, l'administration de nabumétone à raison de 1 000 mg par jour n'avait que peu d'effet sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et aucun effet sur le temps de saignement. La nabumétone ne peut pas remplacer le traitement par l'aspirine à faible dose chez les patients qui nécessitent ce genre de traitement.

Hépatique / biliaire / pancréatique

Comme c'est le cas avec les autres AINS, les résultats de une ou plusieurs épreuves hépatiques peuvent atteindre la limite de la normale chez près de 15 % des patients. Ces résultats anormaux peuvent évoluer, demeurer presque stationnaires ou revenir à la normale avec la poursuite du traitement. Le taux d'ALT (ALAT) est probablement l'indicateur le plus sensible du dysfonctionnement hépatique. Des élévations importantes (3 fois la limite supérieure de la normale) des taux d'ALT (ALAT) ou d'AST (ASAT) se sont produites chez moins de 1 % des patients dans le cadre d'essais cliniques contrôlés portant sur la nabumétone.

Les patients qui présentent des signes ou des symptômes indiquant un dysfonctionnement hépatique ou dont les résultats des épreuves hépatiques se sont révélés anormaux doivent être évalués afin de déceler tout signe de réaction hépatique plus grave pendant le traitement par ce médicament.

Des réactions hépatiques graves, y compris un ictère et des cas d'hépatite mortels, ont été signalées chez des patients traités par un AINS. Bien que ces réactions soient rares, il faut cesser le traitement à la nabumétone si les résultats anormaux des épreuves hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et des symptômes cliniques correspondant à une hépatopathie apparaissent ou si des effets généraux (comme une éosinophilie, une éruption cutanée, etc.) se manifestent.

Pendant le traitement prolongé, des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique doivent être effectués périodiquement. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une insuffisance hépatique, le patient doit faire l'objet d'une surveillance rigoureuse.

Immunitaire

Sensibilité croisée

Les patients sensibles à l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être sensibles à tout autre AINS.

Hypersensibilité

Comme dans le cas des autres AINS, des réactions allergiques peuvent se produire. Les réactions allergiques peuvent se manifester par de l'urticaire, une dyspnée et, dans de rares cas, une anaphylaxie, ou par des réactions cutanées graves comme le syndrome de Stevens-Johnson.

Neurologique

Certains patients peuvent manifester de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression pendant le traitement par la nabumétone. En présence de ces effets indésirables, les patients doivent faire preuve de prudence s'ils doivent mener des activités qui nécessitent de la vigilance.

Ophthalmologique

Des cas de vision trouble ou diminuée, ou les deux, ont été signalés pendant le traitement par la nabumétone et d'autres AINS. En présence de ces symptômes, il faut cesser l'administration de la nabumétone et procéder à un examen ophtalmologique. Cet examen doit être effectué périodiquement chez tout patient qui reçoit ce médicament pendant une période prolongée.

Rénal

L'administration prolongée d'AINS chez l'animal a entraîné une nécrose médullaire rénale et d'autres affections et anomalies rénales. Chez l'humain, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie et, parfois, d'un syndrome néphrotique associé à l'administration d'AINS.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez des patients atteints d'affections pré-rénales qui entraînent une diminution du débit sanguin ou du volume sanguin rénaux où les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de l'irrigation sanguine des reins. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut provoquer une diminution liée à la dose de la synthèse des prostaglandines et précipiter une décompensation rénale manifeste. Les patients le plus exposés au risque de manifester cette réaction sont ceux atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque et de dysfonctionnement hépatique, ceux qui prennent des

diurétiques ainsi que les patients âgés. L'arrêt du traitement par l'anti-inflammatoire non stéroïdien est généralement suivi du rétablissement de l'état préthérapeutique.

Comme la nabumétone et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins, le médicament doit être administré avec précaution aux patients atteints d'insuffisance rénale.

Comme dans le cas des autres AINS, l'administration de doses plus faibles de nabumétone doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou à 0,5 mL/s), et ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite que les patients qui présentent une fonction rénale normale. Des épreuves de laboratoire doivent être effectuées avant de commencer le traitement, puis quelques semaines après le début du traitement. Au besoin, d'autres épreuves doivent être effectuées : si l'insuffisance rénale s'aggrave, l'arrêt du traitement pourrait être justifié.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min), on observe une augmentation de 50 % du 6-MNA plasmatique non lié pouvant justifier une diminution de la dose (voir la section intitulée **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Pendant le traitement prolongé, la fonction rénale doit être surveillée périodiquement.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucun essai clinique portant sur l'administration de nabumétone pendant la grossesse n'a été mené chez l'humain.

L'administration de la nabumétone pendant les deux premiers trimestres de la grossesse doit se limiter aux cas où les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou le nourrisson.

Les effets connus des médicaments de cette classe sur le fœtus humain pendant le troisième trimestre de la grossesse comprennent la constriction du canal artériel ainsi que des modifications pulmonaires et cardiaques. Par conséquent, l'administration de nabumétone pendant le troisième trimestre de la grossesse n'est pas recommandée.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin. La nabumétone n'influe pas sur le développement postnatal, bien que son métabolite actif, le 6-MNA, se retrouve dans le lait des rates qui allaitent. Il a été démontré que la nabumétone et ses métabolites traversent la barrière placentaire chez la rate (voir la section intitulée **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent

Aucun essai clinique portant sur l'administration de nabumétone pendant l'allaitement n'a été mené chez l'humain. Comme l'innocuité et l'efficacité de la nabumétone pendant l'allaitement n'ont pas été établies, son administration n'est donc pas recommandée.

Pédiatrie

L'administration de nabumétone n'est pas recommandée chez l'enfant, l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ayant pas été établie chez cette population de patients.

Gériatrie

L'administration de nabumétone à des patients âgés et affaiblis doit faire l'objet d'une surveillance plus étroite car l'administration d'AINS à cette population est connue comme étant associée à un risque accru d'effets indésirables. Les données tirées des essais cliniques contrôlés (dont 24 % des 1 677 participants étaient âgés de 65 ans ou plus) et des études de pharmacovigilance menées au Royaume-Uni sur la nabumétone (dont 43 % des 10 800 participants étaient âgés de 65 ans ou plus) indiquent qu'il n'existe aucune différence sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité entre les patients âgés et les plus jeunes (voir les rubriques intitulées **Cardiovasculaire, Gastro-intestinal et Rénal**).

EFFETS INDÉSIRABLES

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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables les plus fréquents causés par les AINS sont les troubles gastro-intestinaux, dont le plus grave est l'ulcère gastro-duodéal accompagné ou non d'hémorragie. Des cas mortels ont été signalés, particulièrement chez des personnes âgées.

Les renseignements sur les effets indésirables sont tirés d'essais cliniques contrôlés menés à l'insu, d'essais cliniques ouverts ainsi que de rapports de pharmacovigilance provenant du monde entier. Plus de 6 000 patients ont été traités par la nabumétone dans le cadre d'essais cliniques et plus de 49 000 autres ont participé à des études de pharmacovigilance. Dans les pays où sa commercialisation a été autorisée, la nabumétone est très largement prescrite.

Dans les études de pharmacovigilance de grande envergure, le profil d'effets indésirables du médicament correspondait étroitement au profil observé pendant les essais cliniques sur la

nabumétone. Le tableau des manifestations indésirables demeurait le même, que les patients soient traités par le médicament depuis plusieurs années, qu'ils prennent une dose de 1 à 2 g ou qu'ils soient âgés de moins de 65 ans ou de 65 ans ou plus.

Les renseignements sur les effets indésirables observés pendant les essais cliniques menés aux États-Unis sont présentés ci-dessous. Sur les 1 677 patients qui ont reçu la nabumétone pendant les essais cliniques menés aux États-Unis, 1 524 ont été traités pendant au moins un mois, 1 327 pendant au moins trois mois, 929 pendant au moins un an et 750 pendant au moins deux ans. Plus de 300 patients ont été traités pendant une période d'au moins cinq ans.

Les effets indésirables signalés le plus souvent étaient de nature gastro-intestinale. Il s'agissait de la diarrhée, de la dyspepsie et des douleurs abdominales. Les taux d'abandon du traitement en raison de ces effets indésirables étaient de 1,3% (diarrhée), de 0,8% (dyspepsie) et de 1,1 % (douleurs abdominales) pendant la phase à double insu des essais cliniques menés aux États-Unis auprès de 930 patients traités par la nabumétone pendant une période maximale de 6 mois. Sur les 1 677 patients traités par la nabumétone pendant les essais cliniques contrôlés et la phase de prolongation des essais cliniques ouverts (1 140 patients suivis pendant un an et 927 pendant deux ans), l'incidence cumulative d'ulcères gastro-duodénaux était de 0,3 % après 3 à 6 mois, de 0,5 % après un an et de 0,8 % après deux ans.

Le tableau suivant présente les effets indésirables signalés pendant le suivi prolongé effectué dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de patients traités pendant une période maximale de 8 ans. Lorsqu'ils sont disponibles, les pourcentages sont fondés sur le nombre total d'observations. Ainsi, dans le cas des patients ayant manifesté et signalé plusieurs fois le même effet indésirable, chaque manifestation a été consignée. Le lien de cause à effet avec la nabumétone n'est pas forcément établi pour toutes les manifestations énumérées ci-dessous.

Tableau 1 — Effets indésirables signalés dans le cadre du suivi à long terme de patients traités par la nabumétone

	Nabumétone (%)
<i>Appareil digestif :</i>	
Diarrhée	14
Dyspepsie	13
Douleurs abdominale	12
Nausées	9
Flatulences	6
Constipation	4
Résultat positif du test au gaïac pour la recherche de sang occulte dans les selles	2
Xérostomie	1
Gastrite	1
Vomissements	1
Méléna	
<i>Système nerveux central :</i>	
Céphalées	8
Étourdissements	6
Insomnie	3
Fatigue	2
Somnolence	2
Augmentation de la transpiration	1
Nervosité	1
<i>Peau :</i>	
Éruption cutanée	7
Prurit	4
<i>Organes des sens :</i>	
Acouphènes	4
Anomalie de la vision	2
<i>Appareil cardiovasculaire :</i>	
Hypertension	1.7
Palpitations	1
<i>Appareil respiratoire :</i>	
Dyspnée	1

Effets indésirables peu fréquents du médicament déterminés au cours des essais cliniques (<1 %)

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant le suivi prolongé effectué dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de patients traités pendant une période maximale de 8 ans. Les effets indésirables énumérés ci-dessous dont l'incidence est estimée à moins de 0,01 % sont fondés sur des signalements spontanés effectués dans le cadre de rapports de pharmacovigilance provenant du monde entier. Lorsqu'ils sont disponibles, les pourcentages sont fondés sur le nombre total d'observations. Ainsi, dans le cas des patients ayant manifesté et signalé plusieurs

fois le même effet indésirable, chaque manifestation a été consignée. Le lien de cause à effet avec la nabumétone n'est pas forcément établi pour toutes les manifestations énumérées ci-dessous.

Appareil digestif

Éructation (0,7 %), gastro-entérite (0,7 %), anorexie (0,7 %), rectorragie (0,5 %), ulcère gastrique (0,4 %), ulcère duodéal (0,4 %), stomatite (0,4 %), dysphagie (0,3 %), augmentation de l'appétit (0,2 %), glossite (0,2 %), pancréatite (0,1 %), gingivite (0,1 %), duodénite (0,1 %), bilirubinurie (0,1 %), hémorragie digestive (0,1 %), ictère cholestatique ($\leq 0,01$ %), calculs biliaires ($\leq 0,01$ %).

Système nerveux central

Dépression (0,9 %), vertige (0,9 %), sensation de malaise (0,8 %), paresthésie (0,8 %), asthénie (0,7 %), anxiété (0,4 %), confusion (0,3 %), agitation (0,1 %), tremblements (0,1 %), cauchemars ($< 0,01$ %).

Peau

Alopécie (0,9 %), urticaire (0,7 %), acné (0,4 %), éruptions bulleuses (0,2 %), photosensibilité (0,2 %), pseudoporphyrie cutanée tardive ($\leq 0,01$ %), érythème polymorphe ($\leq 0,01$ %), syndrome de Stevens-Johnson ($\leq 0,01$ %), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ($\leq 0,01$ %).

Organes des sens

Altération du goût (0,2 %).

Appareil cardiovasculaire

Syncope (0,3 %), thrombophlébite (0,2 %), vascularite (0,1 %), angor (0,1 %), arythmie (0,1 %), infarctus du myocarde (0,1 %).

Appareil respiratoire

Toux (0,6 %), asthme (0,4 %), pneumonie à éosinophiles ($\leq 0,01$ %), pneumopathie par hypersensibilité ($\leq 0,01$ %), pneumonie interstitielle ($\leq 0,01$ %).

Reins et appareil génito-urinaire

Dysurie (0,7 %), albuminurie (0,5 %), hématurie (0,4 %), impuissance (0,2 %), calculs rénaux (0,2 %), hyperuricémie (0,1 %), azotémie (0,1 %), néphrite interstitielle ($\leq 0,01$ %), syndrome néphrotique ($\leq 0,01$ %), insuffisance rénale ($\leq 0,01$ %), saignements vaginaux ($\leq 0,01$ %).

Autres

Œdème (0,7 %), gain pondéral (0,7 %), perte pondérale (0,4 %), fièvre (0,4 %), frissons (0,2 %), hyperglycémie (0,2 %), hypokaliémie (0,1 %).

Systèmes hématologique et lymphatique

Anémie (0,5 %), leucopénie (0,4 %), thrombocytopénie (0,2 %), granulocytopenie (0,1 %), anémie aplastique ($< 0,01$ %).

Foie

Anomalies de la fonction hépatique (0,5 %), résultats élevés des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique ($\leq 0,01$ %), ictère ($\leq 0,01$ %), insuffisance hépatique ($\leq 0,01$ %).

Réactions allergiques et d'hypersensibilité

Œdème angioneurotique ($< 0,01$ %), réaction anaphylactoïde ($< 0,01$ %), anaphylaxie ($< 0,01$ %).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Des études *in vitro* ont montré qu'en raison de son affinité pour les protéines, le métabolite actif de la nabumétone peut déplacer d'autres médicaments liés aux protéines de leur site de fixation, comme les sulfonurées, le tolbutamide, le chlorpropamide et la warfarine. Cependant, les études de pharmacologie clinique n'ont mis en évidence aucune interaction médicamenteuse importante entre la warfarine et la nabumétone.

De nombreuses études ont montré que l'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, comme l'ulcération et l'hémorragie. C'est pourquoi l'administration concomitante de nabumétone et de warfarine ou d'autres médicaments fortement liés aux protéines doit être instaurée avec prudence. En outre, comme les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS influent sur la fonction plaquettaire, l'administration concomitante de nabumétone et de warfarine nécessite une étroite surveillance afin de s'assurer qu'aucun ajustement de la posologie de l'anticoagulant ne s'impose.

Il faut surveiller les taux de digoxine et, au besoin, ajuster la posologie lorsque ce médicament est administré en même temps que la nabumétone. On a également signalé que les AINS augmentent les concentrations plasmatiques de lithium à l'état d'équilibre. Il est recommandé de surveiller ces concentrations au moment d'instaurer ou de cesser le traitement par la nabumétone, ou lorsqu'on ajuste la posologie du médicament. De rares cas de toxicité rénale mortelle ont été signalés à la suite de l'administration concomitante de méthotrèxate et d'AINS.

L'administration concomitante d'un antiacide à base d'aluminium n'avait aucun effet important sur la biodisponibilité du 6-MNA.

Chez les sujets volontaires, l'administration concomitante de paracétamol, d'AAS ou de cimétidine n'influe pas sur la biodisponibilité du principal métabolite circulant.

De nombreuses études ont montré que l'administration concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes par voie orale augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux,

comme l'ulcération et l'hémorragie, un phénomène qui s'observe particulièrement chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Dans des essais contrôlés portant sur la polyarthrite rhumatoïde, la nabumétone a été administrée en association avec des sels d'or, de la D-pénicillamine et des corticostéroïdes. On n'a observé aucun signe d'effets néfastes associés à leur administration simultanée.

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée spécifiquement sur la nabumétone administrée en association avec des antihypertenseurs, des contraceptifs oraux, des diurétiques, de la cyclosporine, du probénécide, des aminosides, de la cholestyramine, des hypoglycémifiants par voie orale ou de l'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Arthrose et polyarthrite rhumatoïde

La dose initiale et habituelle chez l'adulte est de 1 000 mg administrés en une seule prise, avec ou sans nourriture. La posologie peut être augmentée à 1 500 ou à 2 000 mg par jour administrés en une seule prise ou fractionnés en deux prises.

Comme la demi-vie plasmatique moyenne de la nabumétone est de 23 heures chez le patient jeune et en bonne santé et de 30 heures chez le patient âgé, les taux plasmatiques de 6-MNA atteignent à peu près l'état d'équilibre après une semaine de traitement. C'est pourquoi il ne faut pas ajuster la posologie à intervalles de moins d'une semaine pendant le traitement, sauf en cas d'effets indésirables.

Dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique grave, la posologie doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, une diminution de la dose peut être justifiée (voir les sections intitulées MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

SURDOSAGE

Pour la gestion d'un surdosage suspecté de médicament, communiquez avec votre centre régional d'antipoison.

De rares cas de surdosage par la nabumétone ont été signalés. Il n'existe aucun antidote particulier à la nabumétone et son métabolite actif, le 6-MNA, n'est pas dialysable. En cas de surdosage aigu, on recommande de procéder à une vidange gastrique par vomissement ou lavage et d'instaurer les mesures de soutien générales jugées nécessaires. De plus, l'administration d'une dose maximale de 60 g de charbon activé peut diminuer efficacement l'absorption de la

nabumétone. Chez l'humain, l'administration concomitante de nabumétone et de charbon activé par voie orale a entraîné une diminution de 80 % des concentrations plasmatiques maximales du métabolite actif.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La nabumétone est un AINS non acide, dérivé de la naphthylalkalone, qui est pratiquement insoluble dans l'eau. Dans les études pharmacologiques, elle présente des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Comme dans le cas des AINS acides, son mode d'action est inconnu. Cependant, sa capacité à inhiber la synthèse des prostaglandines pourrait jouer un rôle dans l'effet anti-inflammatoire qu'elle exerce.

La molécule mère, la nabumétone, est un pro-médicament qui se métabolise rapidement dans le foie en son principal métabolite actif, l'acide 6-méthoxy-2-naphthylacétique (6-MNA), un puissant inhibiteur de la biosynthèse des prostaglandines.

La capacité de la nabumétone à provoquer des pertes sanguines gastro-intestinales a été comparée à celle de l'AAS. La consommation d'aliments n'a pas été surveillée. Des études menées au moyen de globules rouges marqués au ⁵¹Cr chez des hommes en bonne santé n'ont révélé aucune différence entre les pertes sanguines fécales observées après trois ou quatre semaines de traitement chez les patients recevant la nabumétone à raison de 1 000 ou de 2 000 mg par jour et celles observées chez les patients recevant le placebo ou chez ceux ne recevant aucun traitement. Par contre, comparativement aux patients recevant la nabumétone ou le placebo ou à ceux ne recevant aucun traitement, les patients prenant l'AAS à raison de 3 600 mg par jour ont connu une augmentation des pertes sanguines fécales.

Dans des études d'une durée de 1 semaine portant sur l'administration de doses répétées menées auprès de volontaires en bonne santé, l'administration de nabumétone à raison de 1 000 mg par jour n'avait que peu d'effet sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et aucun effet sur le temps de saignement.

Pharmacocinétique

Tableau 2 - Paramètres pharmacocinétiques moyens du métabolite actif de la nabumétone (6-MNA) à l'état d'équilibre après l'administration par voie orale de doses de 1 000 ou de 2 000 mg de nabumétone

Abréviations (unités)	Jeunes adultes Moyenne ± ET 1 000 mg n = 31	Jeunes adultes Moyenne ± ET 2 000 mg n = 12	Personnes âgées Moyenne ± ET 1 000 mg n = 27
t _{max} (heures)*	3,0 (1,0 à 12,0)	2,5 (1,0 à 8,0)	4,0 (1,0 à 10,0)
t _{1/2} (heures)	22,5 ± 3,7	26,2 ± 3,7	29,8 ± 8,1
Cl _{ss} /F (mL/min)	26,1 ± 17,3	21,0 ± 4,0	18,6 ± 13,4
Vd _{ss} /F(L)	55,4 ± 26,4	53,4 ± 11,3	50,2 ± 25,3

* t_{max} est rapporté en valeurs médianes (marge).

Absorption

À la suite de l'administration par voie orale, environ 80 % de la dose de nabumétone radio-marquée se retrouve dans l'urine, ce qui indique que le médicament est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

Les concentrations plasmatiques maximales de 6-MNA sont atteintes de 2,5 à 4 heures (intervalle de 1 à 12 heures) après l'administration par voie orale.

Le médicament est absorbé plus rapidement lorsqu'il est administré avec de la nourriture ou du lait, mais la quantité totale de 6-MNA dans le plasma demeure la même.

Distribution

Les résultats préliminaires d'études *in vivo* et *in vitro* indiquent que dans le cas de la nabumétone, contrairement aux autres AINS, il n'existe aucun signe de recirculation entérohépatique du métabolite actif. L'état d'équilibre est généralement atteint de 3 à 6 jours après l'administration et la demi-vie d'élimination varie de 23 (± 3,7) heures chez les jeunes patients en bonne santé à 30 (± 8,1) heures chez les patients âgés.

Chez les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde, le métabolite actif pénètre dans les liquides synoviaux et s'y maintient à des concentrations mesurables. Les concentrations plasmatiques de 6-MNA varient considérablement d'une personne à l'autre. Aucune corrélation n'a été établie entre les concentrations plasmatiques de 6-MNA et l'efficacité de la nabumétone.

Le 6-MNA se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de plus de 99 %. La fraction libre dépend de la concentration totale de 6-MNA et elle devient proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique compris entre 1 000 et 2 000 mg. Elle est de 0,2 à 0,3 % aux concentrations généralement obtenues après l'administration de 1 000 mg de nabumétone et d'environ 0,6 à 0,8 % des concentrations totales à l'état d'équilibre après l'administration de 2 000 mg par jour.

Métabolisme

La nabumétone elle-même n'est pas quantifiable dans le plasma car, après l'absorption, elle se métabolise rapidement en son principal métabolite actif, le 6-MNA. Environ 35 % d'une dose de

1 000 mg de nabumétone est convertie en 6-MNA et 50 % en métabolites non identifiés qui sont ensuite excrétés dans l'urine.

Excrétion

À la suite de l'administration par voie orale, environ 80 % de la dose de nabumétone radio-marquée se retrouve dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie

Chez les patients âgés, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient généralement supérieures à celles observées chez les patients jeunes et en bonne santé (voir le tableau 2).

Insuffisance hépatique

On dispose de données limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. La biotransformation de la nabumétone en 6-MNA et le métabolisme subséquent du 6-MNA en métabolites inactifs dépendent de la fonction hépatique et peuvent être diminués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (antécédents de cirrhose ou cirrhose confirmée par une biopsie).

Insuffisance rénale

Dans des études menées auprès de patients atteints d'insuffisance rénale, la demi-vie terminale moyenne du 6-MNA s'allongeait chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73 m² ou à 0,5 mL/sec/1,73 m²). Chez les patients hémodialysés, les concentrations plasmatiques du métabolite actif à l'état d'équilibre étaient similaires à celles observées chez les patients en bonne santé. Parce qu'il est fortement lié aux protéines, le 6-MNA n'est pas dialysable.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les flacons de comprimés Mylan-Nabumetone de 500 mg devraient être conservés à température ambiante (entre 15°C et 30°C) dans un contenant résistant à la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé Mylan-Nabumetone de 500 mg renferme 500 mg de nabumétone et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, sel de sodium de saccharine, méthylcellulose hydroxypropyl, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol et talc.

Mylan-Nabumetone (nabumétone) est disponibles sous forme de comprimés de 500 mg. Les comprimés de 500 mg sont des comprimés blancs, pelliculés, en forme de capsule avec

l'inscription « G » sur une face et « NB500 » sur l'autre. Les comprimés de 500 mg sont offerts en flacons de PEHD de 100 comprimés.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

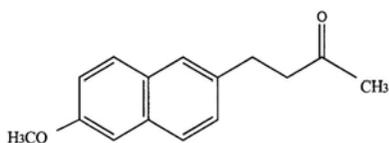
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Nabumétone

Nom chimique : 4-(6-méthoxy-2-naphthyl)-butane-2-one

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₅H₁₆O₂

Poids moléculaire : 228

Description : Nabumétone, l'ingrédient actif de Mylan-Nabumetone, est un dérivé non-acide du naphtylcétone. Il s'agit d'une substance cristalline blanche à blanchâtre qui est pratiquement insoluble dans l'eau et soluble dans la plupart des solvants organiques, y compris l'alcool. Le point de fusion du nabumétone est de 79°C- 82°C.

ESSAIS CLINIQUE

TABLEAUX RÉSUMANT LES DONNÉES COMPARANT LA BIODISPONIBILITÉ

ÉTUDE CROISÉE EN DEUX PÉRIODES, DOSE UNIQUE, À JEUN
(1 x 750 mg)
À partir de données mesurées

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport (%) des moyennes géométriques
	Mylan- Nabumetone Comprimé de 750 mg	Relafen™* Comprimé de 750 mg	
ASC ₀₋₇₂ (µg.hr/mL)	538,8 619,6 (50,9)	571,1 656,6 (53,0)	94
ASC ₁ (µg.hr/mL)	647,7 763,7 (56,3)	687,1 803,5 (56,5)	94
C _{max} (µg/mL)	15,30 16,99 (45,0)	14,67 16,04 (42,5)	104
T _{max} (h)**	3,20 (46,0)	8,68 (92,7)	Sans objet
T _½ (h)**	27,56 (25,1)	26,64 (20,6)	Sans objet

ÉTUDE CROISÉE EN DEUX PÉRIODES, DOSE UNIQUE, ALIMENTÉS
(1 x 750 mg)
À partir de données mesurées

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport (%) des moyennes géométriques
	Mylan- Nabumétone Comprimé de 750 mg	Relafen™* Comprimé de 750 mg	
ASC ₀₋₇₂ (µg.hr/mL)	787,1 842,4 (37,6)	851,9 892,3 (29,5)	92
ASC ₁ (µg.hr/mL)	891,0 963,4 (40,8)	961,3 1012,6 (31,3)	93
C _{max} (µg/mL)	26,72 28,00 (30,7)	30,47 31,62 (26,9)	88
T _{max} (h)**	5,10 (23,0)	4,15 (28,4)	Sans objet
T _{1/2} (h)**	22,62 (18,4)	22,59 (14,3)	Sans objet

* GlaxoSmithKline Inc. (Canada). Acheté au Canada.

** Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie clinique

Les résultats d'études à double insu d'une durée maximale de 6 mois menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose ont montré qu'une dose de 1 à 2 g/jour de nabumétone est au moins aussi efficace qu'une dose quotidienne de 3,6 g d'acide acétylsalicylique (AAS), de 1,6 g d'ibuprofène, de 75 à 150mg d'indométacine, de 100mg de diclofénac et de 500 mg à 1 g de naproxène. Par ailleurs, les résultats d'études de suivi à long terme d'une durée maximale de 8 ans ont révélé que la nabumétone est bien tolérée.

Dans cinq études contrôlées par endoscopie où l'on comparait la nabumétone (102 patients recevant des doses de 1 à 1,5 g/jour) avec le naproxène (110 patients recevant des doses de 500 mg à 1 g/jour), la nabumétone causait nettement moins d'ulcères gastriques et duodénaux que le naproxène. Dans deux études où l'on comparait la nabumétone administrée à raison de 1 g/jour (n = 78) avec l'ibuprofène administrée à raison de 600 mg 4 f.p.j. en monothérapie (n = 73) ou en association avec 200 mcg de misoprostol (4 f.p.j.) (n = 60), le traitement par la nabumétone causait nettement moins d'ulcères gastriques et duodénaux que l'ibuprofène, et on n'a noté aucune différence importante en ce qui concerne la fréquence des ulcères chez les patients traités par la nabumétone et chez ceux recevant le misoprostol en association avec l'ibuprofène.

Les résultats de deux études de pharmacologie clinique menées chez des volontaires en bonne santé ont montré que la nabumétone n'avait que peu d'effet sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et aucun effet sur le temps de saignement. En outre, les résultats des essais cliniques n'ont permis d'observer aucun signe d'anomalies hématologiques graves ni de tendance importante sur le plan clinique en ce qui concerne les paramètres hématologiques associés à l'administration de nabumétone.

Pharmacologie animale

La nabumétone a montré une activité importante dans deux modèles animaux d'inflammation aiguë, soit le modèle d'œdème provoqué par la carragénine chez le rat et le modèle d'érythème provoqué par les rayons ultra-violetes chez le cobaye. Elle a également montré une activité dans trois modèles d'inflammation chronique chez le rat, soit le modèle de granulome provoqué par l'implantation d'une boulette de coton, le modèle d'arthrite induite par adjuvant et le modèle d'arthrite induite par le 6-sulfanilamido-indazole. L'effet de la nabumétone sur la souris exposée au phényl-p-quinone a permis de conclure à l'existence d'une activité analgésique. Chez le lapin, il a été démontré que la nabumétone a des propriétés antipyrétiques.

Dans les modèles d'inflammation aiguë provoquée par la carragénine et d'irritation gastrique à jeun étudiés chez le rat, le rapport entre la dose provoquant une irritation gastrique et la dose anti-inflammatoire était de 5 à 50 fois supérieur dans le cas de la nabumétone que dans celui de l'indométacine, de l'AAS, du piroxicam, du diclofénac et du fenbufène. Dans cette situation expérimentale, la nabumétone présentait un index thérapeutique plus élevé et la dose nécessaire pour provoquer une irritation gastrique était plusieurs fois supérieure à la dose anti-inflammatoire.

La nabumétone est un faible inhibiteur de la cyclo-oxygénase et, par conséquent, de la biosynthèse des prostaglandines. Son principal métabolite chez les animaux de laboratoire et chez l'humain, l'acide 6-méthoxy-2-naphthylacétique, est un puissant inhibiteur de cette enzyme.

La nabumétone était bien absorbée après l'administration par voie orale chez le rat, la souris, le lapin et le singe rhésus. Chez le chien, l'absorption était variable. La distribution tissulaire mesurée après l'administration de nabumétone marquée au ¹⁴C à des rats était généralisée, la seule exception étant la paroi gastrique, où l'on a constaté une absence remarquable de radioactivité. Le médicament radio-marqué traversait la barrière placentaire chez le rat et il se retrouvait également dans le lait des rates.

Après son absorption dans l'intestin, la nabumétone est soumise à un important métabolisme de premier passage qui la transforme en son principal métabolite, l'acide 6-méthoxy-2-naphthylacétique, chez toutes les espèces (y compris l'humain). La nabumétone elle-même peut rarement être décelée dans le plasma, des études menées chez le rat indiquant que sa demi-vie est d'environ 15 minutes. La demi-vie de son principal métabolite est d'environ 20 heures chez le chien et de 24 heures chez l'humain. Elle est considérablement plus courte chez la souris (1 heure), chez le rat (2 heures) et chez le singe rhésus (2 heures).

Chez toutes les espèces, la nabumétone est métabolisée par trois voies étroitement liées, soit le clivage oxydatif de la chaîne latérale pour obtenir le dérivé de l'acide acétique, l'O-déméthylation et la réduction du groupement cétonique en alcool.

Le rein constitue la principale voie d'élimination, environ 75 % de la dose étant récupérée dans l'urine dans les 48 premières heures suivant l'administration. Bien que plusieurs métabolites aient été observés dans l'urine, la nabumétone elle-même n'a pas été décelée. Le médicament est peu excrété dans la bile, sauf chez le rat, ce qui met également en évidence la circulation entérohépatique des métabolites.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ après l'administration par voie orale dépassait 5 000 mg/kg chez la souris et 2 000 mg/kg chez le rat. Les rats nouveau-nés sont environ deux fois plus sensibles. Le principal organe cible chez les rongeurs est le tractus gastro-intestinal.

Toxicité subaiguë

Chez le chien beagle, la dose maximale administrée par voie orale qui était tolérée était de 500 mg/kg. Dans une étude d'une durée de 14 jours, des doses de 60 et de 300 mg/kg ont été tolérées, et seuls des effets peu importants se sont manifestés à la dose la plus élevée, dont une hématurie, la présence de sang occulte dans les selles et un érythème muqueux dans le gros intestin. À part de légères diminutions du taux sérique de phosphatase alcaline et, chez l'un des deux chiens, des paramètres érythrocytaires, aucun effet n'a été observé à la dose de 60 mg/kg/jour.

Dans une étude menée chez le singe rhésus et portant sur la dose maximale administrée par voie orale qui était tolérée, des doses allant jusqu'à 400 mg/kg ont été bien tolérées. À des doses égales ou supérieures à 800 mg/kg, une perte pondérale, une légère irritation gastro-intestinale et, à la dose de 1 600 mg/kg, une prolongation du temps de coagulation sanguine ont été observées. À la suite de l'administration de nabumétone à raison de 540 mg/kg/jour pendant 28 jours, une légère perte pondérale, une légère diminution des paramètres érythrocytaires et des modifications du rein à l'examen histologique ont été principalement observées. Des doses de 60 et de 180 mg/kg/jour administrées pendant 14 jours n'ont entraîné aucun effet.

Chez le rat, une dose de 200 mg/kg/jour administrée pendant 14 jours a été tolérée, et les seuls effets observés étaient une diminution modérée du gain pondéral, la formation d'un ulcère gastro-intestinal chez 1 rat sur 12, une augmentation du poids relatif des reins, une diminution du poids relatif de la glande pituitaire et du thymus et une augmentation de l'apport en eau. À la dose de 600 mg/kg/jour, le principal effet observé était une irritation gastro-intestinale marquée, accompagnée d'une ulcération et d'une perforation de l'intestin grêle entraînant la mort de 25 % des rats. À part une légère diminution du poids des reins, aucun effet n'a été observé à la dose de 67 mg/kg/jour. Dans une étude d'une durée de 27 jours, une dose de 20 mg/kg/jour s'est révélée

sans effet, à l'exception d'une infime quantité de sang occulte décelée dans les selles et de modifications minimales des glandes surrénales observées à l'examen histologique. Des doses de 60 et de 180 mg/kg/jour ont été tolérées et seuls de légers effets sur le gain pondéral et des modifications mineures de la rate, de la vessie et des glandes surrénales à l'examen histopathologique ont été observés. Des effets gastro-intestinaux plus graves, dont la perforation de l'intestin grêle, ont été observés chez un rat qui avait reçu une dose de 180 mg/kg/jour et qui a été sacrifié *in extremis*.

Toxicité chronique

Des rats ont reçu de la nabumétone à raison de 20, de 80 et de 320 mg/kg/jour pendant 26 semaines. À la dose la plus élevée, le principal effet observé était une irritation gastro-intestinale accompagnée de signes d'ulcération de l'intestin grêle ayant entraîné de nombreuses morts. La dose de 80 mg/kg/jour s'est révélée sans effet, à l'exception d'une pâleur passagère observée chez deux rats.

Des singes rhésus ont reçu pendant 26 semaines des doses de 20, de 80 et de 320 mg/kg de nabumétone administrées par voie orale. La dose sans effet, à l'exception d'un effet passager sur les paramètres érythrocytaires, était de 80 mg/kg/jour. À la dose la plus élevée, des signes d'œdème, de rectorragie et d'érosions gastriques ont été observés chez un certain nombre d'animaux.

Des singes rhésus traités par voie orale à raison de 25, de 75, de 225 et de 450 mg/kg/jour ont également été étudiés pendant 52 semaines. Les singes recevant la dose la plus élevée présentaient une irritation gastro-intestinale importante ainsi qu'une anémie et une hypoprotéïnémie secondaires entraînant un œdème sous-cutané. Des signes de néphrite interstitielle ont également été observés chez un certain nombre d'animaux. À la dose intermédiaire, l'irritation gastro-intestinale était observée dans une moindre mesure et la dose de 75 mg/kg/jour était sans effet.

Dans deux études distinctes, des rats ont reçu de la nabumétone tous les jours pendant 78 semaines à raison de 37,5, de 75 et de 150 mg/kg. Dans l'une des études, un autre groupe a reçu une dose de 300 mg/kg pendant 21 semaines seulement. Le principal effet observé était l'irritation gastro-intestinale qui s'est révélée grave à la dose de 300 mg/kg, entraînant une ulcération de l'intestin grêle et provoquant la mort de 30 % des rats avant l'arrêt du traitement à la 21^e semaine. Des augmentations du poids des reins et des diminutions de l'osmolalité urinaire étaient associées à une néphropathie liée à la dose. Aucune modification systématique des paramètres biochimiques et hématologiques n'a été notée. Ces effets observés chez le rat sont typiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens et se sont révélés minimes à la faible dose de 37,5 mg/kg/jour. Les rats auxquels on a cessé d'administrer le traitement pendant six semaines supplémentaires se sont rétablis complètement de ces effets.

Aucune anomalie, à l'exception d'une élévation des taux sériques de sodium et de chlorure, n'était évidente chez les rats survivants qui ont cessé de recevoir le traitement pendant six semaines. Toutes les anomalies notées semblaient consécutives aux effets rénaux et gastro-intestinaux de la nabumétone aux doses administrées. Le taux de mortalité aux deux doses

intermédiaires n'était pas différent de celui observé chez les témoins mais, à l'autopsie, les animaux morts présentaient des effets similaires à ceux observés chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée.

Études sur la reproduction

Les études de tératologie menées chez des rats et des lapins ayant reçu des doses allant jusqu'à 400 et 300 mg/kg/jour, respectivement, ont mis en évidence un certain degré de toxicité maternelle aux doses administrées les plus élevées, mais aucun effet tératogène n'a été décelé chez ni l'une ni l'autre des deux espèces. Comme dans le cas des autres AINS, une augmentation du taux de perte embryonnaire à peu près au moment de l'implantation a été observée chez les lapines.

Aucun effet néfaste sur la reproduction et la fertilité du rat et de la rate n'a été observé à des doses allant jusqu'à 320 mg/kg/jour. Alors qu'elle n'avait aucun effet chez les mâles, la nabumétone à raison de 320 mg/kg/jour s'est révélée toxique chez les femelles gravides et chez celles qui allaitaient, une dystocie entraînant la mort de la mère et du fœtus ou du nouveau-né, un retard de la mise bas et une diminution du gain pondéral maternel étant fréquemment observés. En général, la nabumétone n'avait aucun effet sur le développement embryonnaire ou fœtal mais, à la dose la plus élevée, il y avait des signes indiquant une diminution de la taille des portées vivantes chez les rates mettant bas par césarienne, cette diminution étant associée à une diminution du nombre d'ovules libérés, lequel est déterminé par le nombre de corps jaunes. On a également observé une diminution du nombre de mâles par portée. La mortalité périnatale des rats associée à la dystocie augmentait de façon marquée à la dose de 320 mg/kg/jour, entraînant une diminution postnatale de la taille des portées et une augmentation du poids des rats consécutive à la diminution de la concurrence au sein de la portée. Cependant, le développement postnatal et le comportement des rats survivants étaient normaux, de même que leur performance reproductive subséquente. Aux doses plus faibles de 20 et de 80 mg/kg/jour, l'importance sur le plan biologique des différences observées occasionnellement entre les groupes était considérée comme douteuse.

Dans une étude de toxicité périnatale et postnatale effectuée chez le rat pendant laquelle toutes les femelles ont pu mettre bas, l'administration d'une dose élevée de 320 mg/kg/jour était également associée à une gestation prolongée, à une dystocie et à une hausse de la mortalité périnatale des rats mais, comme dans l'étude de fécondité, aucun effet n'a été observé sur le développement des rats survivants. La diminution du nombre d'ovules libérés pendant l'ovulation entraînant une diminution de la taille de la portée et la dystocie provoquant des effets chez la mère et chez les rats durant la période périnatale sont probablement attribuables à l'effet de la nabumétone sur la biosynthèse des prostaglandines. Ces résultats sont observés dans le cas des autres AINS.

Mutagénicité et cancérogénicité

Dans des études d'une durée de deux ans menées chez la souris et le rat, la nabumétone n'a exercé aucun effet tumorigène important sur le plan statistique. La nabumétone n'a montré aucun

pouvoir mutagène dans le cadre du test d'Ames et du test du micronoyau chez la souris, effectués *in vivo*. Cependant, des aberrations chromosomiques ont été observées dans des tests effectués sur des cultures de lymphocytes traités par la nabumétone et le 6-MNA à des concentrations égales ou supérieures à 80 mcg/mL (correspondant à l'exposition moyenne à la nabumétone chez l'humain à la dose maximale recommandée).

REFERENCES

1. Aronoff GR. Therapeutic implications associated with renal studies of nabumetone. *J Rheumatol*, 1992; 19 (Suppl 36).
2. Bernhard GC. Worldwide safety experience with nabumetone. *J Rheumatol*, 1992; 19 (Suppl 36).
3. Blower PR. The unique pharmacologic profile of nabumetone. *J Rheumatol*, 1992; 19 (Suppl 36).
4. Boelaert JR, Jonnaert HA, Daneels RF, Schurgers ML. Nabumetone pharmacokinetics in patients with varying degrees of renal impairment. *Am J Med*, 1987; 83 (Suppl 4B).
5. Brett MA, Buscher G, Ellrich E, Greb WH, Kurth HJ, Rulander G, Schmerenbeck B, Haddock RE, Thawley AR. Nabumetone: Evidence for the lack of enterohepatic circulation of the active metabolite 6-MNA in humans. *Drugs*, 1990; 40 (Suppl 5):67-70.
6. Carle WK, Wade AG, Kill DC, Poland M. Nabumetone compared with indomethacin in the treatment of osteoarthritis in general practice. *J Rheumatol*, 1992; 19 (Suppl 36).
7. Emery P, Clarke A, Williams P, Kill D, Cree F, Redhead R, Poland M. Nabumetone compared with naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a multi centre, double blind, randomized, parallel group trial in hospital outpatients. *J Rheumatol*, 1992; 19 (Suppl 36).
8. Eversmeyer W, Poland M, Delapp RE, Jensen CP. Safety experience with nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am J Med*, 1993; 95 (Suppl 2A).
9. Fleischmann RM. Clinical efficacy and safety of nabumetone in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol*, 1992; 19 (Suppl 36).
10. Freed MI, Audet PR, Ilson BE, Everitt DE, Brown LE, Zariffa BN, Rizzo SM, Kapoor SC, Krishna DK, Jorkasky DK. Effects of nabumetone, sulindac and indomethacin on renal prostaglandins and platelet function in normal females. *American College of Rheumatology. Scientific Abstracts*, 1992; Oct 11 - 15.
11. Friedel HA, Langtry HD, Buckley MM. Nabumetone. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases. *Drugs*, 1993; 45(1): 131 - 156.
12. Greb WH, Von Schrader HW, Cerlek S, Dominis M, Hauptmann E, Zenic N. Endoscopic evaluation of the effect of naproxen and nabumetone on gastric and duodenal mucosa. *Am J of Med*, 1987; 83 (Suppl 4B): 19-24.

13. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Lucas BD. Non steroidal antiinflammatory drug use in patients receiving warfarin: Emphasis on nabumetone. *Am J Med*, 1993; 95 (Suppl 2A).
14. Hyneck ML. An overview of the clinical pharmacokinetics of nabumetone. *J Rheumatol*, 1992; 19 (Suppl 36).
15. Information Letter, Health Protection Branch. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *DD* 33, 1985; Aug 21.
16. Kendall MJ, Chellingsworth MC, Jubb R, Thawley AR, Undre NA, Kill DC. A pharmacokinetic study of the active metabolite of nabumetone in young healthy subjects and older arthritis patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989; 36:299-305.
17. Lister BJ, Poland M, Delapp RE. Efficacy of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am J Med*, 1993; 95 (Suppl 2A).
18. Lussier A, Davis A, Lussier Y, Eng P, Lebel E. Comparative gastro intestinal blood loss associated with placebo, aspirin and nabumetone as assessed by radio chromium (^{51}Cr). *J Clin Pharmacol*, 1989; 29:225-229.
19. Lussier A, Lebel E. Radio chromium (chromium 51) evaluation of gastro intestinal blood loss associated with placebo, aspirin and nabumetone. *Am J Med*, 1987; 83 (Suppl 4B):15-18.
20. Maleev A, Vlahov V, Gruev I, Dierdorf D, Kostova N, Bachracheva N. Liver insufficiency as a factor modifying the pharmacokinetic characteristics of the preparation nabumetone. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 1986; 24 (8):425-429.
21. Mangan FR, Flack JD, Jackson D. Pre clinical overview of nabumetone: Pharmacology, bioavailability, metabolism and toxicology. *Am J Med*, 1987; 83 (Suppl 4B).
22. McMahon FG, Vargas R, Ryan JR, Fitts DA. Nabumetone kinetics in the young and elderly. *Am J Med*, 1987; 83 (Suppl 4B).
23. Meade EA, Smith WL, Dewitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non steroidal, anti inflammatory drugs. *J Biol Chem*, 1993; 268:66104.
24. Miehle RK, Schneider S, Muth P, Henschke F, Giersch KH, Munzel P, Sorgel F. Penetration of nabumetone and its active metabolite 6 methoxy 2 naphthyl acetic acid (6-MNA) into synovial fluid and adherent tissue of patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis during steady state. *Proceedings of the 17th Congress. ILAR Rheumatology Rio*, 1989.

25. Morgan GJ, Poland M, Delapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen and piroxicam in the elderly. *Am J Med*, 1993; 95 (Suppl 2A).
26. Nunn B, Chamberlain PD. Effect of nabumetone (BRL 14777), a new anti inflammatory drug, on human platelet reactivity ex vivo: comparison with naproxen. *J Pharm Pharmacol*, 1982; 34:576-579.
27. Rees T, Scott M, Saul S, Kill D, Fehilly B. A multicentre general practice trial of nabumetone and slow release diclofenac in osteoarthritis. *Drug Investigations*, 1990; 2 (1):53-60.
28. Roth SH. Upper gastro intestinal safety with nabumetone. *J Rheumatol*, 1992; 19 (Suppl 36).
29. Roth SH, Bennett R, Caldron P, Mitchell C, Swenson C, Koepp R. A five year endoscopic evaluation of arthritis patients treated with nabumetone versus naproxen. *J Rheumatol*, 1993; (In press).
30. Roth SH, Tindall EA, Jain AK, McMahon FG, April PA, Barry I, Bockow BI, Cohen SB, Fleischmann RM. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Int Med*, 1993; 153 :2565-2571.
31. Spangler RS. Gastrointestinal damage demonstrated with nabumetone or metodalac in preclinical studies. *Am J Med*, 1993; 95 (Suppl 2A).
32. Terziivanov D, Maleev A, Vlahov V. Nabumetone (BRL 14777) presystemic elimination and disposition in patients with liver impairment. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 1987; 25 (4):208-213.
33. Monographie de produit. Apo-Nabumetone 500 mg. Apotex Inc. Date de révision : November 14, 2008. N° de contrôle : 122219.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-NABUMETONE Comprimés de nabumétone, BP

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 de MYLAN-NABUMETONE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de MYLAN-NABUMETONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Important – Ce médicament est prescrit pour un problème de santé particulier et pour votre usage personnel seulement. Ne le donnez pas à d'autres personnes et ne l'utilisez pas pour traiter d'autres affections.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

MYLAN-NABUMETONE est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il vous a été prescrit par votre médecin pour traiter les symptômes arthritiques comme l'enflure, la raideur et les douleurs articulaires.

Effets de ce médicament :

Les AINS ne guérissent pas l'arthrite, mais ils favorisent la suppression de l'inflammation et des effets néfastes de celle-ci sur les tissus. Ce médicament vous soulagera seulement si vous continuez de le prendre.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas MYLAN-NABUMETONE si vous êtes allergique à la nabumétone ou à tout ingrédient non médicinal d'MYLAN-NABUMETONE.

Ingrédient médicinal :

Les comprimés renferment de la nabumétone comme ingrédient actif.

Ingrédients non médicinaux importants :

MYLAN-NABUMETONE contient les ingrédients non médicinaux suivants: cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, sel de sodium de saccharine, méthylcellulose hydroxypropyl, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, polyéthylène glycol et talc.

Formes posologiques :

Les comprimés de 500 mg sont des comprimés blancs, pelliculés, en forme de capsule avec l'inscription « G » sur une face et « NB500 » sur l'autre.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si les marques d'identification ou la couleur de vos comprimés semblent différentes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre MYLAN-NABUMETONE, il est important d'informer votre médecin ou votre pharmacien si l'un des cas suivants s'applique à vous afin que votre médecin puisse déterminer si MYLAN-NABUMETONE vous convient :

- Allergie (y compris l'éruption cutanée, l'asthme, l'urticaire, la sinusite et l'anaphylaxie [collapsus cardiovasculaire soudain]) manifestée à la suite de la prise de MYLAN-NABUMETONE ou d'anti-inflammatoires connexes (p. ex., AAS [acide acétylsalicylique], diclofénac, diflunisal, fénoprophène, flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, acide méfénamique, naproxène, piroxicam, ténoxycam, acide tiaprofénique et tolmétine).
- Membre de la famille atteint d'asthme, de polypes nasaux, de sinusite chronique ou d'urticaire chronique.
- Dérangements d'estomac, ulcère ou maladie du foie, des reins ou du cœur actuels ou passés.
- Anomalies sanguines ou urinaires.
- Hypertension artérielle (haute pression)
- Diabète
- Régime alimentaire particulier, comme un régime à faible teneur en sel ou en sucre.
- Grossesse ou intention de devenir enceinte pendant la prise d' MYLAN-NABUMETONE.
- Allaitement d'un nourrisson.
- Autre trouble médical, comme une consommation excessive d'alcool, des troubles hémorragiques, etc.

Pendant que vous prenez ce médicament:

- informez tout autre médecin, pharmacien ou dentiste que vous consultez que vous prenez MYLAN-NABUMETONE;
- communiquez avec votre médecin si vous n'obtenez aucun soulagement de votre arthrite ou si vous ressentez tout malaise inhabituel;
- signalez toute réaction indésirable à votre médecin. Il est très important de le faire car cela permettra de déceler et de prévenir rapidement toute complication possible;
- il est essentiel de vous soumettre régulièrement un examen médical;
- vous ne devez pas prendre MYLAN-NABUMETONE si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, à moins d'indication contraire de votre médecin;
- ne prenez pas d'AAS (acide acétylsalicylique) ni d'autres médicaments pour soulager l'arthrite, sauf indication contraire de votre médecin;
- il n'est pas recommandé chez l'enfant car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies.
- ne donnez pas MYLAN-NABUMETONE à d'autres personnes car il pourrait ne pas leur convenir.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin si vous prenez tout autre médicament (sur ordonnance ou en vente libre), comme d'autres AINS, des médicaments contre l'hypertension, des anticoagulants, des corticostéroïdes, du méthotrèxate, de la cyclosporine, du lithium ou de la phénytoïne. Il est important d'informer votre

médecin, votre dentiste et votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, car l'association de plusieurs médicaments peut modifier les effets prévus des médicaments ou provoquer des effets néfastes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Vous devez prendre MYLAN-NABUMETONE en suivant rigoureusement les directives de votre médecin. Ne le prenez pas en plus grande quantité ni plus souvent ni plus longtemps que votre médecin vous l'a indiqué. Prendre une trop grande quantité de ces médicaments peut augmenter le risque d'effets indésirables, particulièrement si vous êtes âgé(e).

Assurez-vous de prendre MYLAN-NABUMETONE régulièrement, conformément aux directives de votre médecin. Dans la mesure du possible, prenez vos comprimés à la même heure tous les jours. L'effet d'MYLAN-NABUMETONE se fait sentir dès le début du traitement. Cependant, dans le cas de certains types d'arthrite, il peut s'écouler jusqu'à 1 semaine avant que vous obteniez un soulagement complet. Il est important de continuer à prendre MYLAN-NABUMETONE même si vous commencez à vous sentir mieux.

Généralement, on demande aux patients de prendre 1 000 mg une fois par jour. Pendant le traitement, votre médecin peut décider d'augmenter la posologie jusqu'à 2 000 mg par jour, selon votre réponse au médicament. Dans ce cas, la dose peut être fractionnée en deux prises.

Les dérangements d'estomac sont l'un des troubles fréquents causés par les AINS. Pour atténuer les dérangements d'estomac, prenez ce médicament immédiatement après un repas ou avec de la nourriture ou du lait. Avalez les comprimés entiers avec de l'eau ou du lait, sans les croquer. Après avoir pris le médicament, restez debout ou assoyez-vous droit (ne vous allongez pas) pendant environ 15 à 30 minutes afin de prévenir l'irritation pouvant entraîner des troubles de déglutition. Si vous éprouvez des dérangements d'estomac (indigestion, nausées, vomissements, maux de ventre ou diarrhée) et que ceux-ci persistent, communiquez avec votre médecin.

Si ce médicament vous a été prescrit pour une période prolongée, votre médecin vérifiera votre état de santé dans le cadre d'examen réguliers pour évaluer vos progrès et s'assurer que ce médicament ne cause aucun effet indésirable.

Important : Votre médecin peut vous donner d'autres directives qui conviennent mieux à vos besoins particuliers. Pour tout renseignement complémentaire sur la façon de bien prendre MYLAN-NABUMETONE, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé, omettez complètement cette dose. Prenez la dose suivante au moment prévu.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Tout médicament peut causer des effets secondaires. La plupart des gens tolèrent bien MYLAN-NABUMETONE. Les patients âgés, fragiles ou affaiblis semblent souvent manifester des effets secondaires plus fréquents et plus graves. Les effets indésirables les plus fréquents associés à MYLAN-NABUMETONE sont de nature gastro-intestinale, comme la diarrhée, l'indigestion, les douleurs abdominales, les nausées, la constipation et les flatulences (c'est-à-dire de grandes quantités de gaz dans les intestins). Des troubles d'estomac risquent davantage de survenir si vous buvez des boissons alcoolisées. Par conséquent, évitez de consommer des boissons alcoolisées en prenant ce médicament.

D'autres effets secondaires, comme les maux de tête, la fatigue, les étourdissements, la somnolence et l'insomnie (l'incapacité de dormir) ont également été observés. Si vous éprouvez des étourdissements après avoir pris MYLAN-NABUMETONE, évitez de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Consultez votre médecin si ces symptômes deviennent incommodes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Consultez votre médecin si vous manifestez les effets indésirables suivants :

- essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou sensation d'oppression dans la poitrine;
- vision brouillée ou tout trouble de la vue, tintement d'oreilles ou troubles de l'audition;
- éruption cutanée, urticaire, enflure ou démangeaisons;
- enflure du visage, des pieds ou de la partie inférieure des jambes;
- vomissements ou indigestion persistante, nausées, maux de ventre ou diarrhée;
- coloration jaune de la peau ou des yeux;
- toute modification de la quantité ou de la couleur de votre urine (rouge foncé ou brune);
- toute douleur ressentie en urinant ou difficulté à uriner;
- sensation de malaise, fatigue, perte d'appétit;
- confusion mentale, dépression, étourdissements.

Si vous manifestez une éruption cutanée ou de l'asthme après avoir pris MYLAN-NABUMETONE, ne prenez pas d'autres comprimés et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Consultez votre médecin sans tarder si vous manifestez une faiblesse inattendue en prenant ce médicament, si vous

vomissez du sang ou si vos selles sont noirâtres ou sanguinolentes.

Certaines personnes peuvent devenir plus sensibles que d'habitude aux rayons du soleil. L'exposition aux rayons du soleil ou aux lampes solaires, même pendant de courtes périodes, peut causer des brûlures, des ampoules sur la peau, une éruption cutanée, des rougeurs, des démangeaisons, une décoloration de la peau ou des modifications de la vision. Si vous manifestez une réaction aux rayons du soleil, consultez votre médecin.

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres symptômes pseudogrippaux, particulièrement s'ils se manifestent peu de temps avant une éruption cutanée ou en même temps que celle-ci.

Dans de très rares cas, ces effets peuvent constituer les premiers signes d'une réaction grave à ce médicament.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise d'MYLAN-NABUMETONE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à l'abri de l'humidité, à la température ambiante, dans le contenant d'origine fourni par la pharmacie. Gardez ce médicament hors de la portée des enfants. Ne conservez pas les médicaments périmés ou inutilisés.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance par un des 3 moyens suivants :

Signaler en ligne au www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Appelez sans frais au : 1-866-234-2345

Complétez une Fiche de signalisation Canada Vigilance et :

- Télécopiez-la sans frais au : 1-866-678-6789, ou

- Postez-la à : Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal : 0701D

Ottawa ON K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, des Fiches de signalisation et les directives à suivre pour signaler un effet indésirable sont disponibles sur le site web de MedEffect™ Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge de l'effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparés pour les professionnels de la santé à l'adresse :

<http://www.mylan.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-800-575-1379.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision : 3 mai, 2011