

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-NABUMETONE

nabumétone

Comprimés pelliculés
de 500 mg et de 750 mg

Norme BP

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
Le 8 juillet 2015

N° de contrôle de la présentation : 185040

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	15
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
TOXICOLOGIE.....	20
RÉFÉRENCES.....	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	27

Pr **TEVA-NABUMETONE**

nabumétone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneurs	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés de 500 mg et de 750 mg	Pour une liste complète, reportez- vous à la section <i>Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement</i> .

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-NABUMETONE (nabumétone) est indiqué dans le traitement symptomatique des états aigus ou chroniques d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les personnes âgées de plus de 65 ans, fragiles ou affaiblies, semblent être davantage sujettes à diverses réactions indésirables reliées à l'emploi des AINS. Pour une brève discussion à ce sujet, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Enfants

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'emploi de la nabumétone chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, consultez la section intitulée FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Antécédents d'hypersensibilité à ce médicament ou à tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien. On doit garder présent à l'esprit l'éventualité d'une réaction croisée entre les divers AINS.
- Ulcère gastroduodéal en poussée évolutive, antécédents d'ulcère récurrent ou maladie inflammatoire active du tractus gastro-intestinal.
- Insuffisance rénale grave ou dégradation de la fonction rénale. Les sujets qui présentent une insuffisance rénale moins grave courent le risque d'une altération de la fonction

rénale lorsqu'ils prennent des AINS et doivent donc faire l'objet d'une surveillance. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Fonction rénale.

- TEVA-NABUMETONE ne doit pas être administré aux patients atteints d'un syndrome des polypes nasaux complet ou partiel, ni aux patients ayant déjà eu de l'asthme, une rhinite, de l'urticaire ou d'autres réactions allergiques après avoir pris de l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues dans de tels cas. De plus, les patients qui présentent ces problèmes médicaux courent le risque de réactions graves, même s'ils ont déjà pris des AINS dans le passé sans éprouver d'effets indésirables.
- Insuffisance hépatique importante ou une maladie hépatique active.
- L'emploi concomitant de TEVA-NABUMETONE et d'autres AINS est déconseillé, car non seulement il n'existe aucune preuve que cette association offre des avantages synergiques, en outre, cette combinaison pourrait causer des effets secondaires additifs.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Méningite aseptique : Des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation) ont parfois été observés avec l'emploi de certains AINS. Les patients atteints d'une affection auto-immune (lupus érythémateux aigu disséminé, connectivite mixte, etc.) y semblent davantage prédisposés. Bien que la méningite aseptique n'ait pas été signalée avec l'emploi de la nabumétone, le médecin doit tout de même surveiller l'apparition d'une telle complication chez ces patients.

Infection : Comme d'autres anti-inflammatoires, TEVA-NABUMETONE peut masquer les signes habituels d'infection.

Pouvoir carcinogène et mutagène

Voir la PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES — TOXICOLOGIE.

Appareil cardiovasculaire

On a observé des cas de rétention liquidienne et d'œdème chez les patients recevant de la nabumétone. Comme dans le cas d'autres AINS, on doit donc garder présent à l'esprit le risque de déclencher une insuffisance cardiaque congestive chez les personnes âgées ou chez celles dont la fonction cardiaque est précaire. TEVA-NABUMETONE doit être employé avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres états qui prédisposent à la rétention liquidienne.

Le traitement par les AINS comporte un risque d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, chez les personnes âgées ou chez les sujets traités en même temps par des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. Pendant un traitement prolongé, surtout dans les cas qui présentent des risques, il y a lieu de procéder à des dosages sériques périodiques des électrolytes.

Appareil digestif

Des cas d'ulcère gastroduodéal, de perforation ou d'hémorragie gastro-intestinale, parfois graves et occasionnellement mortels, peuvent survenir à tout moment, sans signes ni symptômes avant-coureurs, au cours d'un traitement par AINS, y compris TEVA-NABUMETONE. Bien que les troubles qui affectent couramment la partie supérieure du tractus gastro-intestinal au début du traitement soient bénins, comme la dyspepsie, les médecins doivent surveiller de près les patients traités par des AINS, car il existe toujours un risque d'ulcère ou d'hémorragie, même en l'absence de symptômes précédents.

TEVA-NABUMETONE doit être administré sous étroite surveillance médicale aux patients sujets à l'irritation gastro-intestinale, en particulier ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans de tels cas, le médecin doit sopeser les avantages du traitement par rapport aux risques qu'il comporte.

Sur les 1677 sujets traités par la nabumétone dans les essais cliniques contrôlés ouverts (dont 1140 cas suivis pendant 1 an et 927 pendant 2 ans), l'incidence cumulative d'ulcères gastroduodéaux a été de 0,3 % (IC₉₅ % : 0 %, 0,6 %) pendant la période de 3 à 6 mois, de 0,5 % après 1 an (IC₉₅ % : 0,3 %, 1,3 %) et de 0,8 % (IC₉₅ % : 0,3 %, 1,3 %) après 2 ans. Les médecins doivent informer leurs patients sur les signes et symptômes de toxicité GI graves et les aviser de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspepsie persistante ou de signes ou symptômes d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinales.

De telles réactions pouvant survenir à tout moment pendant le traitement, sans signe ou symptôme avant-coureurs, le médecin doit vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine des patients traités par des AINS, de même qu'être à l'affût de tout signe ou symptôme évoquant la présence d'un ulcère ou d'une hémorragie. On doit souligner l'importance d'un tel suivi au patient.

Si la présence d'un ulcère est soupçonnée ou confirmée, ou si une hémorragie gastro-intestinale survient, il faut cesser immédiatement l'administration de TEVA-NABUMETONE, instaurer le traitement approprié et surveiller étroitement le patient.

À ce jour, aucune étude n'a permis d'identifier un groupe de patients qui ne court pas le risque d'ulcère ou d'hémorragie. Des antécédents de troubles gastro-intestinaux graves et certains facteurs comme une consommation excessive d'alcool, l'usage du tabac, l'âge, l'appartenance au sexe féminin et la prise concomitante d'anticoagulants par voie orale ont été associés à un risque plus élevé. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre de la nabumétone à un patient qui prend déjà des médicaments associés à une augmentation du risque d'ulcération gastro-intestinale (p. ex. les corticostéroïdes oraux).

Même si les essais cliniques révèlent que tel n'est habituellement pas le cas, l'administration de fortes doses d'un AINS, quel qu'il soit, peut augmenter le risque que pareille réaction survienne. Par conséquent, si l'on envisage l'utilisation de doses relativement élevées (mais toujours dans l'intervalle posologique recommandé), on doit s'assurer que les bienfaits prévus sont suffisamment importants pour compenser l'augmentation potentielle du risque de toxicité gastro-intestinale.

Les personnes de plus de 65 ans, fragiles ou affaiblies, semblent être davantage sujettes à diverses réactions indésirables liées à l'emploi des AINS, réactions dont, règle générale, l'incidence augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien la présence d'un ulcère ou d'une hémorragie, et la plupart des cas de mortalité surviennent dans ce groupe d'âge. Les patients âgés sont également plus exposés à l'ulcère et à l'hémorragie de la partie inférieure de l'œsophage. Toutefois, les données des essais cliniques contrôlés sur la nabumétone, dans leur ensemble, ne font toutefois pas ressortir de différences d'efficacité ou d'innocuité entre les sujets âgés (qui, à 65 ans ou plus constituaient 24 % des 1677 patients de ces essais) et les sujets jeunes.

Comme dans le cas des autres AINS, on doit administrer à chaque patient la plus faible dose possible et, une fois la réponse initiale observée, ajuster la posologie de nabumétone en fonction des besoins de chaque personne.

Il n'est pas prouvé hors de tout doute que l'administration concomitante d'antiacides ou d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine, voire des deux à la fois, puisse empêcher la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettre la poursuite du traitement par TEVA-NABUMETONE lorsque de telles réactions indésirables se présentent.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont reconnus pour causer des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), de l'hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent se déclencher à tout moment après le début d'un traitement par les AINS. En traitement prolongé, on a signalé certains cas graves. En présence de tels symptômes, il faut cesser immédiatement le traitement par TEVA-NABUMETONE pour permettre au patient de se rétablir et ce, avant de procéder à tout examen urologique ou traitement.

Hématologie

Les médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines entravent, dans une certaine mesure, la fonction plaquettaire; les patients chez qui une telle perturbation pourrait avoir un effet nuisible doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par TEVA-NABUMETONE. Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'emploi d'AINS sont rares, mais elles peuvent avoir de graves conséquences. Dans des essais à doses multiples d'une semaine chez des volontaires en bonne santé, l'administration de nabumétone à la dose de 1000 mg/j n'a eu que peu d'effet sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et aucun effet sur le temps de saignement. TEVA-NABUMETONE ne doit pas être substitué à l'AAS chez les patients qui ont besoin de faibles doses de ce dernier pour la prévention des accidents cardiovasculaires.

Foie/bile/pancréas

Comme avec les autres AINS, il peut arriver que les taux d'enzymes hépatiques s'élèvent à la limite de la normale chez près de 15 % des patients. Avec la poursuite du traitement, de telles anomalies peuvent s'aggraver, rester presque stationnaires ou n'être que transitoires. La mesure du taux d'ALAT (SGPT) est probablement l'indice le plus sensible de dysfonction hépatique. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 1 % des patients ayant reçu la nabumétone ont

présenté une hausse significative (c.-à-d. équivalant à 3 fois la limite supérieure de la normale) de l'ALAT (SGPT) ou de l'ASAT (SGOT).

En cours de traitement par la nabumétone, tout patient qui présente des signes ou des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique ou des résultats anormaux des épreuves fonctionnelles hépatiques doit faire l'objet d'une évaluation à la recherche de signes de réaction hépatique plus grave.

Des réactions hépatiques graves, dont l'ictère et des cas mortels d'hépatite, ont été signalées avec d'autres AINS. Malgré la rareté de ces réactions, il faut cesser l'administration de nabumétone lorsque les anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques persistent ou s'aggravent, ou lorsque apparaissent des manifestations générales (telles qu'une éosinophilie, une éruption cutanée, etc.) ou des signes ou symptômes cliniques évoquant une affection hépatique.

Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être effectuées périodiquement au cours d'un traitement de longue durée. Si le médicament doit être utilisé en présence d'insuffisance hépatique, le patient doit faire l'objet d'une surveillance rigoureuse.

Système immunitaire

Sensibilité croisée : Les patients qui sont hypersensibles à un anti-inflammatoire non stéroïdien en particulier peuvent également être hypersensibles à n'importe quel autre AINS.

Hypersensibilité : Comme les autres AINS, la nabumétone peut provoquer des réactions allergiques se manifestant par exemple par de l'urticaire, de la dyspnée et, dans de rares cas, par des symptômes d'anaphylaxie, ou encore, par de graves réactions cutanées, comme le syndrome de Stevens-Johnson.

Neurologie

TEVA-NABUMETONE peut causer de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression chez certains patients. Les patients qui éprouvent de tels symptômes doivent être mis en garde contre les dangers associés à l'exécution de tâches qui requièrent de la vigilance mentale.

Ophtalmologie

Des cas de baisse de la vue ou de vue brouillée ont été signalés par suite de l'emploi de TEVA-NABUMETONE ou d'autres AINS. Lorsque de tels symptômes se présentent, il faut cesser l'administration du médicament et procéder à un examen ophtalmologique. Tout patient qui suit un traitement de longue durée par ce médicament doit passer des examens ophtalmologiques périodiques.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose des papilles rénales et d'autres anomalies rénales pathologiques. Chez les humains, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie et de protéinurie, ainsi que de cas rares de syndrome néphrotique.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez des patients souffrant d'états extra-rénaux occasionnant une réduction du débit ou du volume sanguins rénaux, états dans lesquels les prostaglandines rénales exercent un rôle de soutien pour maintenir l'irrigation sanguine des reins. Dans de tels cas, l'administration d'un AINS pourrait causer une diminution dose-dépendante de la synthèse des prostaglandines et déclencher une décompensation rénale patente. Cette réaction risque le plus de survenir chez les insuffisants rénaux, les insuffisants cardiaques, les insuffisants hépatiques, les personnes qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'arrêt du traitement par les AINS est habituellement suivi du rétablissement de l'état préthérapeutique.

L'élimination de la nabumétone et de ses métabolites se fait principalement par voie rénale. Ce médicament doit donc être administré avec grande prudence aux insuffisants rénaux.

Comme avec les autres AINS, on doit considérer l'administration d'une posologie plus faible de TEVA-NABUMETONE chez les patients dont la fonction rénale est gravement perturbée (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou < 0,5 mL/s), et surveiller ces sujets de plus près que ceux dont la fonction rénale est normale. Des épreuves de laboratoire doivent être effectuées juste avant le début du traitement, puis moins d'une semaine après. D'autres tests peuvent être effectués au besoin et il peut être justifié d'interrompre le traitement en cas d'aggravation de l'insuffisance rénale.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min), la fraction libre de 6-MNA accuse une augmentation de 50 %, ce qui peut justifier une réduction de la posologie chez ces sujets (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La fonction rénale doit être surveillée périodiquement durant un traitement au long cours.

Populations et cas particuliers

Grossesse : On ne possède pas de données cliniques sur l'utilisation de la nabumétone durant la grossesse chez l'être humain.

La nabumétone ne devrait être utilisée au cours des deux premiers trimestres de la grossesse que si les avantages potentiels pour la mère justifient le risque pour le fœtus ou le nourrisson.

L'utilisation d'agents de cette classe durant le troisième trimestre de la grossesse entraîne des effets indésirables connus chez le fœtus, dont la constriction du canal artériel ainsi que des altérations pulmonaires et cardiaques. Par conséquent, l'utilisation de la nabumétone durant le troisième trimestre de la grossesse n'est pas recommandée.

On n'a pas observé d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin. Le médicament n'a pas eu d'effet non plus sur le développement postnatal, bien que le métabolite actif de la nabumétone (6-MNA) se retrouve dans le lait des rates. Il a été mis en évidence, chez le rat, que la nabumétone ou ses métabolites actifs, sinon les deux, traversaient la barrière placentaire (voir TOXICOLOGIE).

Allaitement : On ne possède pas de données cliniques sur l'utilisation de la nabumétone durant la grossesse chez l'être humain. L'innocuité et l'efficacité de TEVA-NABUMETONE n'ayant pas été établies pendant l'allaitement, son emploi n'est pas recommandé dans pareil cas.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de TEVA-NABUMETONE n'ayant pas été établies chez les enfants, son emploi n'est donc pas recommandé en pédiatrie.

Personnes âgées : L'administration du médicament à une personne âgée ou affaiblie est à surveiller de plus près, car on sait que les AINS comportent un plus grand risque de réactions indésirables dans cette population. Selon les données d'essais cliniques contrôlés sur la nabumétone (dans lesquels 24 % des 1677 sujets étaient âgés de 65 ans ou plus) et d'études de pharmacovigilance réalisées au Royaume-Uni (dans lesquelles 43 % des 10 800 sujets étaient âgés de 65 ans ou plus), il n'y aurait pas de différence d'efficacité et d'innocuité entre les sujets âgés et les personnes plus jeunes (voir Appareil cardiovasculaire, Appareil digestif et Fonction rénale).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'emploi des AINS sont les troubles gastro-intestinaux, dont le plus grave est l'ulcère gastroduodéal accompagné ou non d'hémorragie. Il y a eu quelques cas mortels, en particulier chez les personnes âgées.

Les renseignements relatifs aux effets indésirables sont tirés d'essais cliniques ouverts et d'essais cliniques à l'insu contre témoins, ainsi que de l'expérience clinique mondiale depuis la commercialisation du produit. La nabumétone a déjà été utilisée chez plus de 6000 sujets dans les essais cliniques et chez plus de 49 000 patients inclus dans les études postcommerciales de pharmacovigilance. Dans les pays où sa commercialisation est autorisée, ce médicament est maintenant prescrit très largement.

Le tableau des manifestations indésirables qui se dégage des études de pharmacovigilance à grande échelle est très conforme à celui des réactions observées dans les essais cliniques de la nabumétone. Que les patients soient traités par la nabumétone depuis plusieurs années, qu'ils prennent des doses de 1 à 2 g et qu'ils soient âgés de moins ou de plus de 65 ans, le profil des manifestations indésirables reste semblable.

On trouvera ci-dessous les manifestations indésirables observées dans les essais cliniques réalisés aux États-Unis. Sur les 1677 patients traités par la nabumétone dans ces essais cliniques, 1524 l'ont été pendant au moins 1 mois, 1327 pendant au moins 3 mois, 929 pendant au moins 1 an et 750 pendant au moins 2 ans. Plus de 300 patients ont reçu le traitement pendant au moins 5 ans.

Les manifestations gastro-intestinales sont les effets indésirables les plus souvent signalés. Ce sont la diarrhée, la dyspepsie et les douleurs abdominales. Parmi les 930 patients à avoir reçu de

la nabumétone au cours de la période à double insu des études cliniques menées aux É.-U., 1,3 % ont abandonné le traitement en raison de diarrhée, 0,8 % en raison de dyspepsie et 1,1 % à cause de douleurs abdominales. Sur les 1677 sujets traités par la nabumétone dans les essais cliniques contrôlés et les essais de prolongation ouverts (dont 1140 cas suivis pendant 1 an et 927 pendant 2 ans), l'incidence cumulative des ulcères gastroduodénaux a été de 0,3 % pendant la période de 3 à 6 mois, de 0,5 % après 1 an et de 0,8 % après 2 ans.

Les manifestations indésirables observées dans les essais cliniques comportant un traitement allant jusqu'à 8 ans sont présentées ci-dessous. Lorsque de telles données sont disponibles, les pourcentages sont calculés d'après le nombre total d'observations; ainsi, les patients ayant connu plusieurs fois le même effet indésirable comptent pour chaque fois dans le calcul. Des liens étiologiques avec la nabumétone ne sont pas nécessairement établis pour les manifestations énumérées ci-dessous.

Tableau I — Effets indésirables de la nabumétone signalés durant les études à long terme.

	Nabumétone (%)
Appareil digestif	
Diarrhée	14
Dyspepsie	13
Douleurs abdominales	12
Nausées	9
Flatulences	6
Constipation	4
Test au gaïac positif	2
Xérostomie	2
Gastrite	1
Vomissements	1
Méléna	1
Système nerveux central	
Céphalées	8
Étourdissements	6
Insomnie	3
Fatigue	2
Somnolence	2
Diaphorèse	1
Nervosité	1
Peau	
Éruptions cutanées	7
Prurit	4
Sens	
Acouphène	4
Vue anormale	2
Appareil cardiovasculaire	
Hypertension	1,7
Palpitations	1
Appareil respiratoire	

Effets indésirables peu courants (< 1 %) signalés dans les essais cliniques

Les manifestations indésirables observées dans les essais cliniques comportant un traitement allant jusqu'à 8 ans sont présentées ci-dessous. Les manifestations indésirables dont l'incidence est estimée à $\leq 0,01$ % sont fondées sur les rapports spontanés des médecins dans l'expérience clinique mondiale du produit depuis sa commercialisation. Lorsque de telles données sont disponibles, les pourcentages sont calculés d'après le nombre total d'observations; ainsi, les patients ayant connu plusieurs fois le même effet indésirable comptent pour chaque fois dans le calcul. Des liens étiologiques avec la nabumétone ne sont pas nécessairement établis pour les manifestations énumérées ci-dessous.

Appareil digestif : Éructation (0,7 %), gastro-entérite (0,7 %), anorexie (0,7 %), hémorragie rectale (0,5 %), ulcère gastrique (0,4 %), ulcère duodénal (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 %), bilirubinémie (0,1 %), hémorragie gastro-intestinale (0,1 %), ictère cholestatique ($\leq 0,01$ %), cholélithiase ($\leq 0,01$ %).

Système nerveux central : Dépression (0,9 %), vertiges (0,9 %), malaises (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 ($\leq 0,01$ %), épidermolyse bulleuse toxique ($\leq 0,01$ %).

Sens : Dysgueusie (0,2 %).

Appareil cardiovasculaire : Syncope (0,3 %), thrombophlébite (0,2 %), angéite (0,1 %), angine de poitrine (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 d'hypersensibilité ($\leq 0,01$ %), pneumonie interstitielle ($\leq 0,01$ %).

Rein et appareil génito-urinaire : Dysurie (0,7 %), albuminurie (0,5 %), hématurie (0,4 %), impuissance (0,2 %), lithiase rénale (0,2 %), hyperuricémie (0,1 %), hyperazotémie (0,1 %), néphrite interstitielle ($\leq 0,01$ %), syndrome néphrotique ($\leq 0,01$ %), insuffisance rénale ($\leq 0,01$ %), saignements vaginaux ($\leq 0,01$ %).

Autres effets : Œdème (0,7 %), gain de poids (0,7 %), perte de poids (0,4 %), fièvre (0,4 %), frissons (0,2 %), hyperglycémie (0,2 %), hypokaliémie (0,1 %).

Hématologie/système lymphatique : Anémie (0,5 %), leucopénie (0,4 %), thrombopénie (0,2 %), granulopénie (0,1 %), anémie aplasique (< 0,01 %).

Foie : Anomalies de la fonction hépatique (0,5 %), hausse des enzymes hépatiques ($\leq 0,01$ %), ictère ($\leq 0,01$ %), insuffisance hépatique ($\leq 0,01$ %).

Allergie/hypersensibilité : Œdème de Quincke (< 0,01 %), réaction anaphylactoïde (< 0,01 %), anaphylaxie (< 0,01 %).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Des études *in vitro* ont révélé que, en raison de son affinité pour les protéines, le métabolite actif de la nabumétone peut déplacer de leurs sites de fixation d'autres médicaments liés aux protéines, tels que les sulfonylurées, le tolbutamide, le chlorpropamide et la warfarine. Toutefois, des études de pharmacologie clinique n'ont révélé aucune interaction médicamenteuse notable entre la warfarine et la nabumétone.

De nombreuses études ont montré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets gastro-intestinaux indésirables comme un ulcère ou une hémorragie. Par conséquent, l'administration concomitante de TEVA-NABUMETONE et de warfarine ou d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques doit être entreprise avec prudence. De plus, étant donné que les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS modifient la fonction plaquettaire, l'administration concomitante de TEVA-NABUMETONE et de warfarine exige une surveillance étroite pour s'assurer que la posologie de l'anticoagulant ne nécessite pas d'ajustement.

On doit surveiller les concentrations plasmatiques de digoxine et s'il y a lieu, adapter la posologie de ce médicament lorsqu'il est administré en même temps que TEVA-NABUMETONE. On a aussi signalé que les AINS augmentent les concentrations de lithium à l'état d'équilibre. Il est donc recommandé de surveiller ces concentrations lorsqu'on commence ou qu'on cesse d'administrer TEVA-NABUMETONE, ou encore lorsqu'on en modifie la posologie. De rares cas de toxicité rénale mortelle sont survenus par suite de l'administration concomitante de méthotrexate et d'AINS.

L'administration concomitante d'antiacides à base d'aluminium n'a pas d'effet significatif sur la biodisponibilité du 6-MNA.

Chez les sujets volontaires, l'administration concomitante de paracétamol (acétaminophène), d'AAS ou de cimétidine n'a pas modifié la biodisponibilité du principal métabolite circulant.

De nombreuses études ont montré que l'emploi concomitant d'AINS et de glucocorticoïdes par voie orale augmente les risques d'effets gastro-intestinaux indésirables comme un ulcère ou une hémorragie, particulièrement chez les sujets de plus de 65 ans.

Dans des essais contrôlés chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a utilisé la nabumétone en association avec des sels d'or, de la D-pénicillamine et des corticostéroïdes. Aucun signe d'effets indésirables associés à l'administration concomitante de ces médicaments n'a été observé.

Aucune étude spécifique n'a été menée pour déceler d'éventuelles interactions médicamenteuses entre la nabumétone et les antihypertenseurs, les contraceptifs oraux, les diurétiques, la cyclosporine, le probénécide, les aminosides, la cholestyramine, les hypoglycémiantes oraux ou l'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

Arthrose et polyarthrite rhumatoïde : La posologie initiale habituelle pour adultes est de 1000 mg/j, en 1 seule prise, avec ou sans aliments. La posologie peut être portée à 1500 ou 2000 mg/j, en 1 seule prise ou en 2 prises.

La nabumétone ayant une demi-vie plasmatique moyenne de 23 heures chez les sujets jeunes en bonne santé et de 30 heures chez les personnes âgées, les concentrations plasmatiques de 6-MNA atteignent approximativement leur état d'équilibre au bout de 1 semaine de traitement. Il ne faut donc pas modifier la posologie à intervalles de moins de 1 semaine, sauf dans les cas d'effets secondaires.

En présence d'insuffisance rénale ou hépatique grave, les ajustements posologiques seront faits sur une base individuelle. Une réduction de la posologie peut être justifiée en présence d'insuffisance rénale modérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

SURDOSAGE

Seuls de rares cas de surdosage avec TEVA-NABUMETONE (nabumétone) ont été signalés. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le métabolite actif, le 6-MNA, n'est pas dialysable. En cas de surdosage aigu, l'évacuation gastrique par vomissement ou lavage d'estomac est recommandée, ainsi que le recours aux mesures générales de soutien jugées nécessaires. L'administration de charbon activé, à une dose allant jusqu'à 60 g, peut en outre réduire efficacement l'absorption de la nabumétone. Chez l'homme, l'administration concomitante de nabumétone et de charbon activé par voie orale s'est traduite par une diminution de 80 % des concentrations plasmatiques maximales du métabolite actif.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TEVA-NABUMETONE (nabumétone) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) non acide pratiquement insoluble dans l'eau, dérivé de la naphtylbutanone. La nabumétone a fait preuve de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques dans les études pharmacologiques. De même que pour les AINS acides, son mode d'action n'a pas encore été élucidé. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines produite par la nabumétone peut cependant intervenir dans l'effet anti-inflammatoire de cet agent.

Le composé d'origine, la nabumétone, est un promédicament qui se transforme 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 nabumétone a été comparée à l'AAS lors d'un essai visant à établir sa capacité d'occasionner des pertes sanguines gastro-intestinales. L'alimentation en cours d'essai n'a pas été surveillée. Des études à l'aide d'hématies marquées au ⁵¹Cr chez des hommes en bonne santé n'ont fait ressortir aucune différence dans les pertes fécales de sang après 3 ou 4 semaines de traitement par la nabumétone à des doses de 1000 ou 2000 mg/j en comparant ces résultats à ceux obtenus auprès de sujets traités par placebo ou de sujets non traités. Par contre, les sujets ayant reçu de l'AAS à la dose de 3600 mg/j ont perdu davantage de sang dans leurs fèces que les participants traités par la nabumétone ou par un placebo, ou que les sujets non traités.

Dans des essais à doses multiples d'une semaine chez des volontaires en bonne santé, la nabumétone à la dose de 1000 mg/j n'a eu que peu d'effet sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et aucun effet sur le temps de saignement.

Pharmacocinétique

Tableau II — Paramètres pharmacocinétiques moyens du métabolite actif (6-MNA) de la nabumétone à l'état d'équilibre (éq) après l'administration de doses orales de 1000 ou 2000 mg de nabumétone.

Symbole (unités)	Adultes jeunes Moyenne ± É.T. 1000 mg n = 31	Adultes jeunes Moyenne ± É.T. 2000 mg n = 12	Sujets âgés Moyenne ± É.T. 1000 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 _{éq} /F (mL/min)	26,1 ± 17,3	21,0 ± 4,0	18,6 ± 13,4
Vd _{éq} /F(L)	55,4 ± 26,4	53,4 ± 11,3	50,2 ± 25,3

*t_{max} est exprimé en valeurs médianes (étendue).

Absorption : Après l'administration par voie orale, environ 80 % de la dose de nabumétone radiomarquée se retrouve dans l'urine, ce qui prouve qu'elle est bien absorbée dans le tractus gastro-intestinal.

Après l'administration par voie orale, le 6-MNA atteint ses taux plasmatiques de pointe en 2,5 à 4 heures (étendue de 1 à 12 heures).

Lorsque la nabumétone est administrée avec des aliments ou du lait, son absorption est plus rapide; toutefois, la quantité totale de 6-MNA dans le plasma demeure la même.

Distribution : Des études préliminaires *in vivo* et *in vitro* semblent indiquer que, contrairement à d'autres AINS, le métabolite actif de la nabumétone ne subirait pas de cycle entérohépatique. L'état d'équilibre est en général atteint au bout de 3 à 6 jours et la demi-vie d'élimination varie

de 23 heures (\pm 3,7 heures) chez les sujets jeunes en bonne santé, à 30 heures (\pm 8,1 heures) chez les sujets âgés.

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

Plus de 99 % du 6-MNA se lie aux protéines plasmatiques. La fraction libre dépend de la concentration totale de 6-MNA et est proportionnelle à la dose dans l'intervalle 1000 – 2000 mg. Elle est d'environ 0,2 % à 0,3 % aux concentrations généralement obtenues après l'administration de 1000 mg de nabumétone et d'environ 0,6 % à 0,8 % des concentrations totales à l'état d'équilibre après l'administration de 2000 mg/j.

Métabolisme : Il est impossible de doser la nabumétone comme telle dans le plasma, car après absorption, elle se transforme rapidement en 6-MNA, son principal métabolite actif. Environ 35 % d'une dose de 1000 mg de nabumétone se transforme en 6-MNA et 50 % en métabolites non identifiés qui sont éliminés ensuite dans l'urine.

Excrétion : Après l'administration par voie orale, environ 80 % de la dose de nabumétone radiomarquée se retrouve dans l'urine.

Populations et états particuliers

Personnes âgées : Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont généralement plus élevées chez les sujets âgés que chez les jeunes en bonne santé (voir le tableau II).

Insuffisance hépatique : Il existe peu de données relevées dans des cas d'insuffisance hépatique grave. La biotransformation de la nabumétone en 6-MNA et le métabolisme ultérieur du 6-MNA en métabolites inactifs dépendent de la fonction hépatique et pourraient être réduits en cas d'insuffisance hépatique grave (antécédents de cirrhose ou état cirrhotique prouvé par biopsie).

Insuffisance rénale : Dans les études menées chez des insuffisants rénaux, la demi-vie terminale moyenne du 6-MNA a augmenté dans les cas de dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m² ou $< 0,5$ mL/s/1,73 m²). Chez les hémodialysés, les concentrations plasmatiques du métabolite actif à l'état d'équilibre sont semblables à celles observées chez les sujets en bonne santé. En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le 6-MNA n'est pas dialysable.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver TEVA-NABUMETONE (nabumétone) à température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de l'humidité et de la lumière.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-NABUMETONE (nabumétone) est offert en comprimés de 500 mg et de 750 mg.

Le comprimé de 500 mg est blanc, pelliculé, en forme de coussinet, et porte en relief l'inscription « N » sur un côté et 500 sur l'autre.

Le comprimé de 750 mg est beige, pelliculé, en forme de coussinet, et porte en relief l'inscription « N » sur un côté et 750 sur l'autre.

Composition : Les comprimés de 500 mg et de 750 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivant : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, propylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

L'enrobage des comprimés de 500 mg contient les ingrédients suivants : citrate de triacétyle, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, talc.

L'enrobage des comprimés de 750 mg contient les ingrédients suivants : citrate de triacétyle, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, talc, triacétine.

Les comprimés sont offerts en flacons de PEHD de 60, 100, 500 et 1000 comprimés, et en emballages unidoses PVC/A1 de 60 et de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

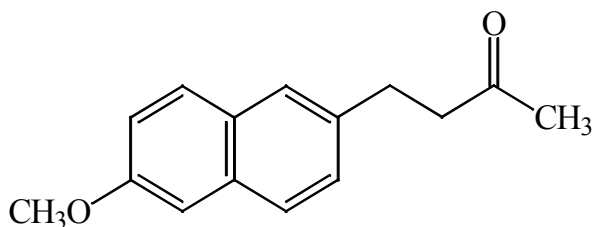
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : nabumétone

Dénomination chimique : 4-(6-Méthoxy-2-naphtyl)-butan-2-one

Formule développée :



Formule brute : $C_{15}H_{16}O_2$

Poids moléculaire : 228

Description : La nabumétone est un dérivé non acide de la naphtylbutanone.

Apparence physique : Une substance cristalline blanche ou blanchâtre.

Solubilité : Insoluble dans l'eau, mais soluble dans la plupart des solvants organiques, y compris l'alcool.

Point de fusion : Le point de fusion de la nabumétone se situe entre 80 °C et 83 °C.

ESSAIS CLINIQUES

On a réalisé une étude de biodisponibilité comparative à dose unique avec inversion de traitement sur des comprimés de TEVA-NABUMETONE (nabumétone) à 500 mg et des comprimés de RELAFEN[®] à 500 mg chez des sujets à jeun. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus pour les deux préparations de nabumétone sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V.)		Moyenne géométrique (%)
	Teva-Nabumetone à 500 mg	Relafen ^{®**} à 500 mg	
ASC _T (µg•h/mL)	700,23 765,49 (43)	648,48 715,67 (44)	108
ASC ₁ (µg•h/mL)	724,68 788,56 (42)	681,02 744,12 (42)	106
ASC ₇₂ (µg•h/mL)	618,86 663,06 (37)	582,51 630,55 (38)	106
C _{max} (µg/mL)	15,50 16,39 (34)	15,25 16,21 (37)	102
t _{max} * (h)	7,1 (5,9)	4,6 (2,9)	—
t _{1/2} *(h)	23,6 (3,9)	23,3 (3,5)	—

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart type).

** Relafen[®] est commercialisé par SmithKline Beecham, Canada

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie clinique

Des études à double insu d'une durée allant jusqu'à 6 mois sur la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose ont montré que l'administration de 1 à 2 g/j de nabumétone est au moins aussi efficace que l'administration quotidienne de 3,6 g d'acide acétylsalicylique (AAS), de 1,6 g d'ibuprofène, de 75 à 150 mg d'indométacine, de 100 mg de diclofénac ou de 500 mg à 1 g de naproxen. Des études de suivi à long terme d'une durée allant jusqu'à 8 mois ont montré que la nabumétone est bien tolérée.

Dans cinq études comparatives contrôlées par endoscopie, la nabumétone (102 patients recevant de 1 à 1,5 g par jour) a entraîné substantiellement moins d'ulcères gastroduodénaux que le naproxen (110 patients recevant de 500 mg à 1 g par jour). Dans deux études comparatives portant sur l'administration de 1 g/j de nabumétone (n = 78) et de 600 mg *qid* d'ibuprofène seul (n = 73) ou en association avec 200 µg *qid* de

misoprostol (n = 60), la nabumétone a produit substantiellement moins d'ulcères gastroduodénaux que l'ibuprofène; en outre, la fréquence des ulcères observée avec la nabumétone n'était pas statistiquement différente de celle observée chez les patients prenant du misoprostol en concomitance avec de l'ibuprofène.

Deux études cliniques pharmacologiques menées chez des volontaires sains ont montré que la nabumétone a un effet minime sur l'agrégation des plaquettes induite par le collagène et qu'elle n'a pas d'effet sur le temps de saignement. De plus, aucun signe de troubles hématologiques graves ou de tendances cliniques significatives des paramètres hématologiques associés à la nabumétone n'a été décelé dans les études cliniques.

Pharmacologie animale

La nabumétone possède une bonne activité dans deux modèles animaux d'inflammation aiguë, à savoir l'œdème induit par la carragénine chez le rat et l'érythème induit par la lumière ultraviolette chez le cochon d'Inde. Elle s'est également révélée efficace dans trois modèles d'inflammation chronique chez le rat : le granulome induit par pastilles de coton, la polyarthrite à adjuvant et l'arthrite induite par le 6-sulfanilamido-indazole. L'effet de la nabumétone sur les souris exposées à la phényl-p-quinone lui a valu de se voir attribuer une activité analgésique. Chez le lapin, la nabumétone a montré avoir des propriétés antipyrétiques.

Le rapport de la dose produisant une irritation gastrique à la dose anti-inflammatoire dans les modèles d'inflammation aiguë induite par la carragénine et d'irritation gastrique à jeun chez le rat était de cinq à cinquante fois plus grand pour la nabumétone que pour l'indométacine, l'AAS, le piroxicam, le diclofénac et le fenbufène. Dans ce modèle expérimental, la nabumétone a présenté un indice thérapeutique supérieur et la dose requise pour produire une irritation gastrique était de beaucoup supérieure à la dose anti-inflammatoire.

En elle-même, la nabumétone est un faible inhibiteur de la cyclooxygénase et donc, de la biosynthèse des prostaglandines. Toutefois, l'acide méthoxy-6 naphthyl-2 acétique (son principal métabolite chez les animaux de laboratoire et chez l'homme) est un puissant inhibiteur de ce système enzymatique.

L'administration orale de nabumétone a été bien absorbée après administration par voie orale chez le rat, la souris, le lapin et le singe rhésus. Chez le chien, l'absorption était variable. Sauf dans la paroi gastrique où son absence est notable, la nabumétone se distribue dans tous les tissus, comme en témoigne la mesure de la radioactivité produite par l'administration d'une dose marquée au ¹⁴C chez le rat. Le produit radioactif traverse la barrière placentaire chez le rat et se retrouve aussi dans le lait maternel.

Après absorption dans l'intestin, la nabumétone subit un métabolisme de premier passage important chez toutes les espèces (y compris l'homme), qui la transforme en acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique, son principal métabolite. La nabumétone est rarement détectée telle quelle dans le plasma ; en effet, des études chez le rat donnent à penser que sa demi-vie est d'environ 15 minutes. La demi-vie de son métabolite principal est

d'environ 20 heures chez le chien et d'environ 24 chez l'homme. Elle est beaucoup plus courte chez la souris (1 heure), le rat (2 heures) et le singe rhésus (2 heures).

La nabumétone est métabolisée par trois voies interreliées chez toutes les espèces : clivage oxydatif de la chaîne latérale (ce qui produit un dérivé de l'acide acétique), O-déméthylation et réduction de la fonction cétone en alcool.

L'élimination se fait principalement par voie rénale, 75 % de la dose étant excrétée dans l'urine dans les 48 premières heures. Si de nombreux métabolites sont retrouvés dans l'urine, en revanche, on n'y détecte pas de nabumétone intacte. L'excrétion biliaire est minimale, sauf chez le rat, espèce chez laquelle on note également une circulation entérohépatique des métabolites.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale dépasse 5000 mg/kg chez la souris et 2000 mg/kg chez le rat. Les rats nouveau-nés sont à peu près deux fois plus sensibles. Chez les rongeurs, le principal organe cible est le tractus gastro-intestinal.

Toxicité subaiguë

Chez le chien beagle, la plus forte dose tolérée par voie orale est de 500 mg/kg. Par ailleurs, dans une étude de 14 jours, des doses de 60 mg/kg et de 300 mg/kg ont été bien tolérées et n'ont entraîné que des effets mineurs, la plus élevée des deux doses provoquant de l'hématurie, du sang occulte dans les fèces et un érythème de la muqueuse du gros intestin. Outre une légère réduction de la phosphatase alcaline sérique et, chez l'un des deux chiens, une réduction minimale des paramètres érythrocytaires, l'administration d'une dose de 60 mg/kg/j n'a pas produit d'effet indésirable.

Dans une étude visant à déterminer la dose orale maximale tolérée chez le singe rhésus, l'administration de doses allant jusqu'à 400 mg/kg a été bien tolérée. Une perte de poids et une légère irritation gastro-intestinale ont été observées aux doses de 800 mg/kg ou plus et, à 1600 mg/kg, une prolongation du temps de coagulation a été notée. Les principales modifications ayant été observées après l'administration de 540 mg/kg/j pendant 28 jours sont une légère diminution pondérale et une réduction peu marquée des paramètres érythrocytaires, ainsi que des modifications histologiques mineures du rein. L'administration de doses de 60 et de 180 mg/kg/j pendant 14 jours n'a pas produit d'effets indésirables.

Chez le rat, l'administration de 200 mg/kg/j pendant 14 jours a été bien tolérée et n'a produit qu'une diminution modérée du gain pondéral, une ulcération gastro-intestinale chez 1 animal sur 12, une augmentation de la masse relative du rein, une diminution de la masse relative de l'hypophyse et du thymus et une augmentation de la consommation d'eau. À 600 mg/kg/j, le principal effet a été une irritation gastro-intestinale prononcée accompagnée d'une ulcération et d'une perforation de l'intestin grêle se soldant par une

mortalité de 25 %. À l'exception d'une légère augmentation de la masse des reins, l'administration de 67 mg/kg/j n'a pas produit d'effets indésirables. Outre la présence de traces de sang occulte dans les fèces et de légères modifications histologiques des surrénales, l'administration d'une dose de 20 mg/kg/j, dans le cadre d'une étude de 27 jours, n'a pas produit d'effets indésirables. Les doses de 60 et de 180 mg/kg/j ont été bien tolérées, ne produisant que des effets mineurs sur le gain pondéral et que des modifications histologiques mineures de la rate, de la vessie et des surrénales. Des effets gastro-intestinaux plus graves, comprenant la perforation de l'intestin grêle, ont été observés chez 1 rat ayant reçu une dose de 180 mg/kg/j, rat qui a été sacrifié *in extremis*.

Toxicité chronique

Des rats ont reçu de la nabumétone aux doses de 20, 80 et 320 mg/kg/j pendant 26 semaines. Le principal effet observé avec la dose élevée a été une irritation gastro-intestinale accompagnée de signes d'ulcération de l'intestin grêle se soldant par un certain nombre de décès. Outre une pâleur transitoire observée chez deux rats, la dose de 80 mg/kg/j n'a pas eu d'effet indésirable.

Des singes rhésus ont reçu de la nabumétone par voie orale aux doses de 20, 80 et 320 mg/kg/j pendant 26 semaines. Outre un effet transitoire sur les paramètres érythrocytaires, la dose de 80 mg/kg/j n'a pas produit d'effets indésirables. On a observé des signes d'œdème, de pertes sanguines rectales et d'érosion gastrique chez quelques animaux ayant reçu la dose élevée.

Des singes rhésus ont également reçu des doses orales de 25, 75, 225 et 450 mg/kg/j pendant 52 semaines. Ceux qui ont reçu la plus forte dose ont présenté une irritation gastro-intestinale marquée accompagnée d'anémie et d'hypoprotéïnémie se soldant par un œdème sous-cutané. On a également observé des signes de néphrite interstitielle chez certains des animaux. L'irritation gastro-intestinale était moins évidente à la dose intermédiaire et aucun effet indésirable n'a été observé à la dose de 75 mg/kg/j.

Des rats ont reçu des doses quotidiennes de 37,5, 75 et 150 mg/kg de nabumétone pendant 78 semaines dans deux études séparées. Dans l'une des études, un groupe additionnel a reçu des doses de 300 mg/kg pendant 21 semaines seulement. Le principal effet indésirable a été une irritation gastro-intestinale grave à la dose de 300 mg/kg, qui s'est soldée par une ulcération de l'intestin grêle et une mortalité de 30 % avant l'arrêt du traitement la 21^e semaine. Une augmentation de la masse du rein et une diminution de l'osmolalité de l'urine ont été associées à une néphropathie dépendante de la dose. On n'a observé aucune modification régulière des paramètres biochimiques ou hématologiques. Ces effets chez le rat sont typiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens; à la dose de 37,5 mg/kg/j, ils étaient minimes. Les rats n'ayant reçu aucun traitement pendant 6 semaines après l'étude ont complètement récupéré.

Mis à part une augmentation des taux de sodium et de chlorure sériques, aucune anomalie n'a été observée chez les survivants après une période sans traitement de six semaines. Toutes les anomalies observées étaient dues aux effets rénaux et gastro-intestinaux de la nabumétone aux doses employées. Le taux de mortalité aux deux doses intermédiaires

n'était pas différent de celui des groupes témoins, mais l'autopsie a révélé que les animaux présentaient des signes semblables à ceux que l'on a notés chez les rats ayant reçu la plus forte dose.

Études sur la reproduction

L'administration de doses allant respectivement jusqu'à 300 mg/kg/j et jusqu'à 400 mg/kg/j chez le lapin et le rat a entraîné une certaine toxicité pour la mère à la dose la plus élevée, mais aucun signe de tératogénicité n'a été observé chez ces espèces dans les études de tératologie. Comme avec les autres AINS, une augmentation de la mortalité embryonnaire a été observée chez les lapins à peu près au moment de l'implantation.

Jusqu'à la dose de 320 mg/kg/j, la nabumétone n'a pas altéré la reproduction ou la fécondité des mâles et des femelles. Alors qu'elle n'a pas affecté les mâles, la dose de 320 mg/kg/j s'est révélée toxique pour les rates enceintes et les mères qui allaitaient, une dystocie entraînant décès maternels et fœtaux/néonataux, retard de la parturition et diminution du gain pondéral chez la mère étant des observations fréquentes. Règle générale, la nabumétone n'a pas eu d'effet sur le développement de l'embryon ou du fœtus, mais à la dose élevée, on a observé une diminution de la portée vivante à la césarienne, diminution associée à une réduction du nombre d'ovules éjectés, comme en témoigne la numération des corps jaunes; on a aussi observé une réduction du nombre de mâles par portée. Associée à la dystocie, la dose de 320 mg/kg/j a entraîné une augmentation marquée de décès périnataux, laquelle s'est traduite par une diminution de la portée postnatale et par une augmentation du poids des petits consécutive à une compétition réduite au sein même de la portée. Toutefois, le développement ultérieur des survivants et leur comportement étaient normaux, tout comme leur performance de reproduction. Aux doses plus faibles (20 et 80 mg/kg/j), la signification biologique des différences entre les groupes a été jugée douteuse.

Dans une étude sur la toxicité périnatale et postnatale menée chez le rat et dans laquelle toutes les femelles ont pu mettre bas, le traitement à forte dose, à savoir 320 mg/kg/j, a également été associé à une gestation prolongée, à une dystocie et à une augmentation de la mortalité périnatale, mais, comme dans le cas de l'étude sur la fécondité, aucun effet n'a été observé sur le développement des rejetons survivants. La diminution du nombre d'ovules éjectés durant l'ovulation (conduisant à une réduction de la portée) et la dystocie (conduisant à des effets sur la mère, et sur sa progéniture durant la période périnatale) sont probablement dus à l'effet de la nabumétone sur la biosynthèse des prostaglandines. Ces phénomènes s'observent également avec d'autres AINS.

Pouvoir mutagène et carcinogène

La nabumétone n'a pas eu d'effet statistiquement significatif dans une étude d'une durée de deux ans menée chez des souris et des rats. Le test du micronoyau chez la souris et le test de Ames n'ont pas indiqué d'effet mutagène *in vivo*. Toutefois, des aberrations chromosomiques ont été observées dans des lymphocytes en culture traités par la nabumétone et le 6-MNA en concentration supérieure ou égale à 80 µg/mL (c.-à-d. en concentration égale à la concentration sérique chez l'homme à la dose maximale recommandée).

RÉFÉRENCES

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 anti-inflammatory 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 (⁵¹Cr). *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; 268:6610 4.

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. Worldwide endoscopy studies of nabumetone compared to other NSAID's. Feb 18th 1992. Data on file.
34. A comparative two-way, single-dose bioavailability study of nabumetone 50 mg tablets in fasted volunteers. Completed May 1998. Données en dossiers chez Teva Canada Limitée. Volume V, pages 4-10.

35. Monographie de produit des comprimés Relafen[®]. GlaxoSmithKline Inc.,
Mississauga, Canada. Date de rédaction : 6 mars 1998. Date de révision : 31 octobre
2005.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTEVA-NABUMETONE, Norme BP Nabumétone

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 TEVA-NABUMETONE 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 de TEVA-NABUMETONE. 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 :

TEVA-NABUMETONE (nabumétone) est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui vous a été prescrit par votre médecin pour traiter vos symptômes d'arthrite tels que l'enflure, la raideur et la douleurs articulaires.

Les effets de ce médicament :

Les AINS ne guérissent pas l'arthrite, mais ils aident à réduire l'inflammation et les lésions tissulaires qui en découlent. Ce médicament vous aidera aussi longtemps que vous en ferez usage.

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

TEVA-NABUMETONE ne doit pas être utilisé en cas d'allergie à la nabumétone ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux de la préparation.

L'ingrédient médicinal est :

La nabumétone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

TEVA-NABUMETONE contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, propylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

L'enrobage des comprimés de 500 mg contient les ingrédients suivants : citrate de triacétyle, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, talc.

L'enrobage des comprimés de 750 mg contient les ingrédients suivants : citrate de triacétyle, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, talc, triacétine.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimé de 500 mg : comprimé blanc, pelliculé, en forme de coussinet, portant en relief l'inscription « N » sur un côté et 500 sur l'autre.

Comprimé de 750 mg : comprimé beige, pelliculé, en forme de coussinet, portant en relief l'inscription « N » sur un côté et 750 sur l'autre.

Si la présentation de vos comprimés est différente (inscription ou couleur), vérifiez ce qu'il en est auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser TEVA-NABUMETONE, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si l'une des situations suivantes vous concerne, afin qu'on puisse déterminer si TEVA-NABUMETONE vous convient :

- Antécédents de réaction allergique (y compris une éruption cutanée, une crise d'asthme, de l'urticaire, une sinusite ou une anaphylaxie [collapsus soudain]) à TEVA-NABUMETONE ou à tout autre médicament anti-inflammatoire (comme l'acide acétylsalicylique (AAS), le diclofénac, le diflunisal, le fénoprophène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, l'acide ménéamique, le naproxen, le piroxicam, le ténoxycam, l'acide tiaprofénique ou la tolmétine).
- Vous-même ou un membre de votre famille souffrez d'asthme, de polypes nasaux, de sinusite chronique ou d'urticaire chronique.
- Vous avez ou avez déjà eu des douleurs gastriques, un ulcère, une maladie hépatique, rénale ou cardiaque.
- Votre sang ou votre urine sont anormaux.
- Vous faites de l'hypertension.
- Vous êtes diabétique.
- Vous suivez un régime alimentaire particulier, tel qu'un régime à teneur réduite en sel ou en sucre.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir pendant le traitement par TEVA-NABUMETONE.
- Vous allaitez.
- Vous avez des problèmes médicaux comme l'alcoolisme, des saignements anormaux, etc.

Lorsque vous prenez ce médicament :

- Informez tout autre médecin, dentiste ou pharmacien(ne) que vous consultez que vous prenez TEVA-NABUMETONE.
- Consultez votre médecin si ce médicament ne soulage pas vos symptômes arthritiques ou si des problèmes surviennent.
- Signalez à votre médecin l'apparition de tout effet indésirable. Ceci est très important, afin qu'on puisse détecter rapidement les complications possibles et mieux les prévenir.
- Il est essentiel que vous subissiez des examens médicaux réguliers.
- Sauf avis contraire de votre médecin, ne prenez pas TEVA-NABUMETONE si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

- Sauf avis contraire de votre médecin, ne prenez pas d'AAS (acide acétylsalicylique) ou tout autre médicament destiné à soulager l'arthrite.
- L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ayant pas été établies chez les enfants, l'emploi de cet agent n'est pas recommandé dans cette population.
- Ne donnez pas TEVA-NABUMETONE à une autre personne, car ce médicament pourrait ne pas lui convenir.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) tels que d'autres AINS, des antihypertenseurs, des anticoagulants, des corticostéroïdes, du méthotrexate, de la cyclosporine, du lithium ou de la phénytoïne. Il est important, le cas échéant, que vous mentionniez à votre médecin, votre dentiste et votre pharmacien(ne) que vous prenez d'autres médicaments, car la combinaison de plusieurs agents peut parfois en modifier les effets attendus ou causer des effets nuisibles.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Vous devez prendre TEVA-NABUMETONE seulement selon les directives de votre médecin. Ne dépassez pas la dose prescrite et ne prenez pas ce médicament plus souvent ou plus longtemps que ne l'a prescrit votre médecin. En effet, la prise d'une quantité excessive de n'importe quel médicament augmente le risque d'effets indésirables, en particulier chez les personnes âgées.

Assurez-vous de prendre TEVA-NABUMETONE régulièrement comme prescrit. Essayez de prendre vos comprimés à la même heure chaque jour. L'effet de TEVA-NABUMETONE se manifeste dès le début du traitement; toutefois, dans certaines formes d'arthrite, il peut s'écouler une semaine avant que les effets bénéfiques de ce médicament se fassent pleinement sentir. Il est important de continuer à prendre TEVA-NABUMETONE, même si vous vous sentez mieux.

Habituellement, les patients doivent prendre 1000 mg 1 fois par jour. Au cours du traitement, le médecin peut décider de porter la posologie à 2000 mg par jour, selon votre réponse à ce médicament. Dans ce cas, on peut diviser la dose quotidienne en deux prises.

Les malaises gastriques sont un problème fréquent avec l'emploi des AINS. Afin de les réduire, prenez ce médicament immédiatement après un repas ou avec de la nourriture, ou encore avec du lait. Ne croquez pas les comprimés, mais avalez-les plutôt entiers, avec de l'eau ou du lait. Si possible, demeurez en position debout ou assise (il ne faut pas s'allonger) pendant 15 à 30 minutes après la prise du médicament. De cette façon, vous préviendrez l'irritation susceptible de causer de la difficulté à avaler. Si un malaise gastrique (indigestion, nausées, vomissements, douleurs gastriques ou diarrhée) survient ou se prolonge, consultez votre médecin.

Si ce médicament vous a été prescrit pour une période prolongée, votre médecin devra surveiller votre état de santé lors de visites régulières afin d'évaluer vos progrès et de s'assurer que ce médicament ne produit pas d'effets indésirables.

Important : Il est possible que votre médecin vous donne des instructions plus appropriées à vos besoins spécifiques. Si vous avez besoin de renseignements complémentaires sur l'usage approprié de TEVA-NABUMETONE, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Surdosage :

Si vous avez pris trop de comprimés TEVA-NABUMETONE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien le plus tôt possible, ou rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus près.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, omettez-la et prenez la suivante à l'heure habituelle.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Tous les médicaments peuvent causer des effets indésirables. La plupart des gens tolèrent bien TEVA-NABUMETONE. Il semble toutefois que l'apparition d'effets secondaires soit plus fréquente chez les personnes âgées et les personnes fragiles ou affaiblies, ou encore que ces effets soient plus graves chez cette population.

Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'emploi de TEVA-NABUMETONE sont des troubles gastro-intestinaux tels que la diarrhée, l'indigestion, des douleurs abdominales, les nausées, la constipation et les flatulences (c.-à-d. la présence de grandes quantités de gaz dans les intestins). Étant donné que la consommation de boissons alcoolisées favorise l'apparition de problèmes gastriques, on recommande d'éviter l'alcool pendant le traitement.

D'autres effets indésirables ont également été observés, comme des maux de tête, de la fatigue, des étourdissements, de la somnolence et de l'insomnie. Si vous avez des étourdissements durant la prise de TEVA-NABUMETONE, abstenez-vous de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Si ces symptômes deviennent gênants, consultez votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES GRAVES

Consultez votre médecin si l'un des effets suivants survient :

- essoufflement, respiration sifflante, gêne respiratoire ou oppression de la poitrine
- vue embrouillée ou troubles visuels, bourdonnement d'oreilles ou troubles auditifs
- éruptions cutanées, urticaire, enflure ou démangeaisons

- enflure du visage, des pieds ou des mollets
- vomissements ou indigestion persistante, nausées, douleurs gastriques ou diarrhée
- coloration jaunâtre de la peau ou des yeux
- toute modification de la quantité ou de la couleur de l'urine (p. ex. une urine foncée, rouge ou brune)
- douleur ou difficulté lors de la miction (miction = le fait d'uriner)
- malaises, fatigue ou perte d'appétit
- confusion mentale, dépression, étourdissements, sensation de tête légère

Si une éruption cutanée ou une crise d'asthme se manifeste pendant le traitement par TEVA-NABUMETONE, ne prenez pas d'autres comprimés et appelez immédiatement votre médecin.

Consultez immédiatement votre médecin si vous éprouvez une faiblesse soudaine lors d'un traitement avec ce médicament, si vous vomissez du sang ou si vous avez des selles foncées ou sanguinolentes.

Certaines personnes peuvent présenter une sensibilité inhabituelle à l'exposition au soleil. Évitez l'exposition aux rayons du soleil ou aux lampes solaires, même pour de courtes périodes, car elle peut causer des coups de soleil, des ampoules ou des éruptions cutanées, des rougeurs, de la démangeaison ou une perte de couleur, ou des troubles visuels. Si une réaction au soleil se manifeste, consultez votre médecin.

Consultez immédiatement votre médecin si vous avez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires, des symptômes pseudogrippaux, en particulier si ces symptômes surviennent avant ou pendant une éruption cutanée.

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

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés TEVA-NABUMETONE (nabumétone) dans leur contenant d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité, entre 15 °C et 30 °C (c.-à-d. à la température ambiante). **Rangez ce médicament hors de la portée des enfants. Ne conservez pas de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin.**

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 8 juillet 2015