

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr **TEVA-PROFEN**

Ibuprofène

Comprimés de 600 mg pour usage oral
USP

Code ATC : M01AE01

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

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

Date d'autorisation initiale :
Le 31 décembre 1985

Date de révision :
Le 20 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 255829

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

2 Contre-indications	01/2022
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	01/2022
7 Mises en garde et précautions	01/2022
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Grossesse	01/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE2

TABLE DES MATIÈRES2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ4

1	INDICATIONS	4
1.1	Enfants	4
1.2	Personnes âgées	5
2	CONTRE-INDICATIONS	5
3	ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1	Considérations posologiques	7
4.2	Dose recommandée et ajustement posologique	7
4.4	Administration	8
4.5	Dose oubliée	8
5	SURDOSAGE	8
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1	Cas particuliers	17
7.1.1	Grossesse	17
7.1.2	Allaitement	18
7.1.3	Enfants	18
7.1.4	Personnes âgées	18
8	EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1	Aperçu des effets indésirables	19
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	19
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.3	Interactions médicament-comportement	20
9.4	Interactions médicament-médicament	21

9.5	Interactions médicament-aliments	24
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	24
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	26
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		27
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
14	ESSAIS CLINIQUES	28
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	28
15	MICROBIOLOGIE	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
 RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-PROFEN (ibuprofène) est indiqué pour :

- le soulagement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde;
- le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

Sauf indications contraires, l'emploi du terme AINS dans ce document désigne les inhibiteurs sélectifs ainsi que les inhibiteurs non sélectifs de la COX-2.

Les comprimés d'ibuprofène, en particulier s'ils sont utilisés à des doses élevées (2400 mg/jour), sont associés à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves comparable à celle observée avec les inhibiteurs de la COX-2. L'ibuprofène ne devrait pas être administré en doses de 2400 mg/jour, en particulier dans le cas des patients qui souffrent d'ischémie cardiaque, de maladie vasculaire cérébrale, d'insuffisance cardiaque (classe II à IV de la NYHA) ou qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Dans le cas des patients qui présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire, envisager d'abord une stratégie de traitement QUI EXCLUT L'USAGE DES AINS, et plus particulièrement des inhibiteurs de la COX-2, du diclofénac et de l'ibuprofène (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans le cas des patients qui courent un risque accru d'événements indésirables gastro-intestinaux, on recommande d'envisager d'abord une stratégie de traitement QUI EXCLUT L'USAGE DES AINS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinaux, TEVA-PROFEN doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

En tant qu'AINS, TEVA-PROFEN ne permet ni de guérir la maladie clinique ni d'en prévenir la progression.

TEVA-PROFEN ne fait que soulager les symptômes et diminue l'inflammation tant et aussi longtemps que dure le traitement.

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : Après examen des données soumises à Santé Canada, il appert que l'innocuité et l'efficacité de TEVA-PROFEN n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : D'après les études et l'expérience cliniques, l'innocuité et l'efficacité de l'ibuprofène seraient différentes chez les personnes âgées et chez le reste de la population. Une brève discussion sur ce phénomène figure plus loin (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-PROFEN est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Emploi périopératoire dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien. Bien que TEVA-PROFEN n'ait pas fait l'objet d'études dans cette population de patients, un inhibiteur sélectif de la COX-2, employé dans de telles circonstances, a entraîné une augmentation de la fréquence de manifestations cardiovasculaires et/ou thrombo-emboliques, d'infections profondes de la plaie chirurgicale et de complications de la plaie sternale.
- Emploi durant le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de l'accouchement.
- Emploi durant l'allaitement, en raison du risque de graves effets indésirables chez le nourrisson.
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient, médicinal ou non, entrant dans sa composition, ainsi qu'aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique consécutive à la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre type d'AINS (c.-à-d. syndrome d'intolérance partielle ou complète à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels patients. Les personnes atteintes de tels problèmes médicaux sont davantage exposées au risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a jamais produit d'effets indésirables. Il faut toujours garder à l'esprit la possibilité de réaction croisée entre les divers AINS. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal, hémorragie gastro-intestinale active.
- Hémorragie cérébrovasculaire ou autres troubles hémorragiques.
- Entéropathies inflammatoires.
- Insuffisance hépatique grave ou hépatopathie évolutive.
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min ou 0,5 ml/s) ou néphropathie en voie d'aggravation (l'administration d'AINS chez les patients atteints

d'insuffisance rénale modérée peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, aussi ces derniers doivent-ils être surveillés de près). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

- Hyperkaliémie connue. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Emploi chez les enfants de moins de 12 ans et les adolescents.

Emploi chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, en raison du risque de réaction anaphylactoïde accompagnée de fièvre, en particulier si le sujet a déjà reçu de l'ibuprofène.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Risque d'effets indésirables cardiovasculaires : Cardiopathie ischémique, atteinte cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA)**

TEVA-PROFEN est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'ibuprofène, en particulier s'il est utilisé à des doses élevées (2400 mg/jour), est associé à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves potentiellement mortels (tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC ou des accidents thrombotiques) semblable, comme en témoignent des méta-analyses d'essais cliniques à répartition aléatoire, à celle observée avec les inhibiteurs de la COX-2. Cette association est également étayée par de vastes études observationnelles menées dans la population générale. Ce risque peut augmenter avec la durée du traitement. Les patients qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ou qui souffrent de ce type d'affection peuvent être davantage exposés. L'ibuprofène ne devrait pas être administré en doses de 2400 mg/jour, en particulier dans le cas des patients qui souffrent d'ischémie cardiaque, de maladie vasculaire cérébrale, d'insuffisance cardiaque (classe II à IV de la NYHA) ou qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). Dans le cas des patients qui présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire, envisager d'abord une stratégie de traitement QUI EXCLUT L'USAGE DES AINS, et plus particulièrement des inhibiteurs de la COX-2, du diclofénac et de l'ibuprofène. Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, le médicament doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité.

TEVA-PROFEN doit être prescrit avec prudence chez les patients qui souffrent de cardiopathie ischémique (comprenant, non exclusivement, l'infarctus aigu du myocarde ainsi que des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine), de maladie cérébrovasculaire (comprenant, non exclusivement, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires ou l'amaurose fugace) ou encore d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA).

Les AINS, tels que TEVA-PROFEN, peuvent favoriser la rétention de sodium. Ce phénomène dose-dépendant, dont le mécanisme est d'origine rénale, peut se solder par une hausse de la tension artérielle ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque.

Étant donné que les essais cliniques à répartition aléatoire sur TEVA-PROFEN n'ont pas été conçus de manière à déceler s'il existe des différences entre les manifestations cardiovasculaires observées durant l'administration à court terme et celles observées à long terme, il faut demeurer prudent lorsque l'on prescrit ce médicament. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

- **Risque d'effets indésirables gastro-intestinaux**

L'emploi d'AINS, tels que TEVA-PROFEN, est associé à une augmentation de la fréquence d'effets indésirables gastro-intestinaux (tels que l'ulcère duodénal ou gastro-duodénal, la perforation, l'obstruction et l'hémorragie gastro-intestinales). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

- **Risque durant la grossesse**

Il faut se montrer prudent si l'on prescrit TEVA-PROFEN au cours du premier et du deuxième trimestres de la grossesse. En effet, l'emploi d'AINS vers la vingtième semaine de la gestation ou plus tard peut causer un dysfonctionnement rénal chez le fœtus et mener à un oligoamnios ainsi qu'à une insuffisance rénale ou à un dysfonctionnement des reins chez le nouveau-né. Voir [7.1.1 Grossesse](#).

L'utilisation de TEVA-PROFEN est contre-indiquée durant le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- TEVA-PROFEN doit être utilisé pendant la plus courte durée de traitement possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité. Voir [1 INDICATIONS](#).
- Les personnes de plus de 65 ans qui ont une constitution fragile ou qui sont affaiblies doivent recevoir une dose de départ plus faible que celle recommandée normalement, la posologie devant par ailleurs être ajustée au besoin.
- Envisager l'utilisation d'une dose plus faible chez les insuffisants hépatiques ou rénaux.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Polyarthrite rhumatoïde et arthrose

Dose initiale : 600 mg deux fois par jour, portée à 600 mg trois fois par jour au besoin. Ne pas administrer plus de 1800 mg par jour.

Dose d'entretien : 600 à 1200 mg par jour.

Enfants (< 12 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Personnes âgées (> 65 ans) : Chez les personnes âgées, les patients de constitution fragile ou les personnes affaiblies, il faut réduire posologie à la dose la plus faible permettant de soulager les symptômes, puis l'ajuster au besoin. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

Insuffisance rénale : On recommande d'envisager l'emploi d'une dose réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. TEVA-PROFEN est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou de néphropathie en voie d'aggravation (chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale moins avancée, l'utilisation d'AINS entraîne un risque de détérioration de la fonction rénale, aussi ces patients doivent-ils être surveillés). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Insuffisance hépatique : On recommande d'envisager l'emploi d'une dose réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. TEVA-PROFEN est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie active. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4.4 Administration

On recommande d'administrer l'ibuprofène avec des aliments ou du lait, car la prise de cet agent entraîne parfois des brûlures d'estomac, des douleurs stomacales ou une gêne gastrique.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, le patient doit prendre la dose omise dès qu'il s'aperçoit qu'il ne l'a pas prise, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, il doit laisser tomber la dose omise et prendre la suivante à l'heure habituelle. Le patient doit être informé de ne pas prendre 2 doses en même temps.

5 SURDOSAGE

Aucun tableau clinique précis associé à un surdosage massif accidentel ou volontaire d'ibuprofène n'a été établi. Dans plusieurs des cas de surdosage signalés, les patients avaient pris d'autres médicaments ou avaient eu des gestes suicidaires. Les divers signes observés comprennent des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la somnolence, le nystagmus, la diplopie, des céphalées, l'acouphène, des troubles de la fonction rénale, le coma et l'hypotension. L'examen des quatre cas de décès liés à un surdosage d'ibuprofène a été à ce point compliqué par la présence de facteurs concomitant, qu'il n'a pas été possible d'établir si la toxicité de l'ibuprofène était réellement en cause.

Les concentrations sanguines mesurées après l'ingestion peuvent servir à confirmer le diagnostic de surdosage et à évaluer quantitativement la dose ingérée, mais elles ne peuvent être utilisées pour établir un pronostic. En règle générale, l'administration d'un traitement symptomatique approprié permet au patient de se rétablir complètement.

Les cas de surdosage suivants ont été signalés. Une heure et demie après avoir ingéré 7 à 10 comprimés d'ibuprofène à 400 mg, un enfant de 19 mois a présenté des signes d'apnée et de

cyanose, et ne répondait qu'à des stimuli douloureux. Douze heures après avoir reçu de l'oxygène, du bicarbonate de sodium et une perfusion de dextrose et de soluté salin, l'enfant semblait s'être complètement rétabli. Huit heures et demie après cet accident, les taux sériques d'ibuprofène étaient de 102,9 µg/ml. Deux autres enfants, d'environ 10 kg, ont ingéré chacun l'équivalent de 120 mg/kg sans signe d'intoxication aiguë ni séquelles ultérieures. Chez l'un d'eux, les taux sériques atteignaient 700 µg/ml 90 minutes après l'ingestion du médicament. Étourdissements et nystagmus ont été signalés par un jeune homme de 19 ans qui avait pris 8000 mg d'ibuprofène et qui s'est rétabli sans séquelles après une hydratation parentérale et trois jours de repos au lit.

À titre informatif, 45 minutes après l'administration d'une dose unique de 200 mg d'ibuprofène par voie orale, les concentrations sériques maximales atteignaient 15,0 µg/ml chez 6 adultes à jeun en bonne santé. Dans une autre étude, les concentrations sériques maximales d'ibuprofène s'élevaient à 31,9 ± 8,8 µg/ml une demi-heure après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg, et après 16 heures, elles n'étaient plus que de 1 µg/ml. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

L'utilisation de mesures appropriées pour décontaminer les voies digestives peut être utile dans les quatre heures suivant l'ingestion, après quoi on recommande d'administrer un traitement symptomatique de soutien habituel. Pour obtenir des renseignements complémentaires sur le traitement du surdosage d'ibuprofène, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 600 mg d'ibuprofène	AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Description

TEVA-PROFEN à 600 mg : Comprimés pelliculés biconvexes de forme ovale et de couleur pêche, portant un « N » stylisé d'un côté et le nombre « 600 » de l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez vous reporter à la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Les personnes affaiblies ou dont la santé est précaire tolèrent parfois moins bien les effets indésirables des médicaments, aussi des précautions particulières doivent-elles être prises lorsqu'on traite ces patients. **Afin de réduire le risque d'effets indésirable, le médecin doit utiliser la plus faible dose faisant preuve d'efficacité, et l'administrer pendant la plus courte période possible.** Comme dans le cas des autres AINS, il faut être prudent lorsqu'on administre cet agent aux personnes âgées, car le risque que ces patients souffrent d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque est plus élevé dans cette population. Chez les patients fortement exposés, on choisira de préférence un traitement qui ne comprend pas l'emploi d'AINS.

En raison du risque d'effets indésirables additifs et de l'absence de preuves que des bienfaits synergiques puissent en découler, l'administration d'autres AINS en concomitance avec TEVA-PROFEN N'EST PAS recommandée, exception faite cependant de l'AAS à faible dose dans la prévention des affections cardiovasculaires. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Système cardiovasculaire

TEVA-PROFEN est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'ibuprofène, en particulier s'il est utilisé à des doses élevées (2400 mg/jour), est associé à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves (tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC ou des accidents thrombotiques, affections pouvant être mortelles) semblable à celle observée avec les inhibiteurs de la COX-2. Les patients qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ou qui souffrent de ce type d'affection peuvent être davantage exposés. Ce risque peut augmenter avec la durée du traitement. L'ibuprofène ne devrait pas être administré en doses de 2400 mg/jour, en particulier dans le cas des patients qui souffrent d'ischémie cardiaque, de maladie vasculaire cérébrale, d'insuffisance cardiaque (classe II à IV de la NYHA) ou qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). D'après les données épidémiologiques, le risque cardiovasculaire serait légèrement accru lorsque les doses d'ibuprofène vont de > 1800 mg/jour à ≤ 2399 mg/jour. Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, le médicament doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité. Dans le cas des patients qui présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire, envisager d'abord une stratégie de traitement QUI EXCLUT L'USAGE DES AINS, et plus particulièrement des inhibiteurs de la COX-2, du diclofénac et de l'ibuprofène.

TEVA-PROFEN doit être prescrit avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie cérébrovasculaire ou de néphropathie tels que (liste non exhaustive) :

- Hypertension
- Dyslipidémie / hyperlipidémie
- Diabète
- Insuffisance cardiaque (classe I de la NYHA)
- Coronaropathie (athérosclérose)
- Maladie artérielle périphérique
- Tabagisme
- Clairance de la créatinine < 60 ml/min (ou 1 ml/s)

L'emploi d'AINS tels que TEVA-PROFEN peut aggraver une hypertension préexistante ou en causer une, deux effets qui peuvent augmenter le risque de manifestations cardiovasculaires indésirables, comme on l'a mentionné ci-dessus. Par conséquent, la tension artérielle doit être mesurée régulièrement, et si une hypertension apparaît ou s'aggrave durant l'emploi de TEVA-PROFEN, on doit songer à interrompre le traitement.

L'emploi d'AINS tels que TEVA-PROFEN peut provoquer une rétention liquidienne à médiation rénale avec œdème et une aggravation l'insuffisance cardiaque.

Avant d'employer un AINS chez les patients qui présentent un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires, envisager d'abord une stratégie de traitement **qui exclut** l'usage de ces composés. **Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, TEVA-PROFEN doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité.**

Systeme endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes : TEVA-PROFEN (ibuprofène) **n'est pas** un substitut aux corticostéroïdes et **ne permet donc pas** de traiter l'insuffisance corticosurrénalienne. L'interruption brusque de la corticothérapie peut entraîner une exacerbation de la maladie qui répondait à ce traitement. En cas d'interruption envisagée du traitement, réduire la posologie des corticostéroïdes graduellement. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Appareil digestif

L'administration d'AINS tels que TEVA-PROFEN peut provoquer des effets toxiques GI graves (parfois mortels), comme l'ulcération, l'inflammation, la perforation, l'obstruction duodénales ou gastro-duodénales ainsi que l'hémorragie gastro-intestinale. De tels effets peuvent survenir en tout temps sans être nécessairement précédés de symptômes avant-coureurs. Dyspepsie et autres problèmes GI mineurs peuvent également survenir à un moment ou à un autre. Les professionnels de la santé qui utilisent TEVA-PROFEN doivent demeurer alertes aux signes d'ulcération et de saignements, même si le patient traité n'a jamais présenté de symptômes GI. La plupart des cas d'effets indésirables GI mortels signalés spontanément ont été observés chez des patients âgés ou des personnes affaiblies, aussi des précautions particulières doivent-elles être prises chez ce type de patients. **Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, TEVA-PROFEN doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité.** Chez les patients fortement exposés, on choisira de préférence un traitement qui ne comprend pas l'emploi d'AINS. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

Les patients doivent connaître les signes et symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et savoir qu'ils doivent interrompre le traitement et obtenir des soins médicaux d'urgence si de tels symptômes se présentent. L'utilité d'examen de laboratoire périodiques n'a ni été démontrée, ni été évaluée à fond. D'ailleurs, la plupart des patients chez qui les AINS causent des effets indésirables graves touchant les voies digestives hautes ne présentent aucun symptôme. Il semble qu'environ 1 % des patients présentent un ulcère GI, une hémorragie marquée ou une perforation après 3 à 6 mois de traitement, et qu'au bout d'un an, ce taux s'élève à 2 % – 4 %. Comme cette tendance se poursuit, la probabilité de subir un effet gastro-intestinal grave à un moment ou à un autre au cours du traitement va en augmentant, et même un traitement de courte durée n'est pas sans risque.

Les patients doivent être informés de consulter un médecin s'ils éprouvent constamment des symptômes gastro-intestinaux, si ces derniers sont persistants ou semblent devenir plus graves.

Il faut se montrer prudent si l'on prescrit TEVA-PROFEN à un patient qui a des antécédents d'ulcère duodéal, d'ulcère gastroduodéal ou encore d'hémorragie gastro-intestinale, car le risque d'hémorragie gastro-intestinale consécutive à la prise d'AINS est 10 fois plus élevé chez ce type de personne que chez celles qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque. Les autres facteurs de risque d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinales sont entre autres : l'infection par *Helicobacter pylori*, l'âge avancé, l'utilisation prolongée d'AINS, la consommation excessive d'alcool, l'usage du tabac, un mauvais état de santé général ou l'administration concomitante d'un des agents suivants :

- anticoagulants (p. ex. warfarine);
- antiplaquettaires (p. ex. AAS, clopidogrel);
- corticostéroïdes oraux (p. ex. prednisone);
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline).

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur cystique, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à n'importe quel moment après le début du traitement par un AINS. En cas de symptômes urinaires inexplicables, il faut interrompre l'administration d'ibuprofène, afin de vérifier si ces derniers disparaissent. Cette mesure doit par ailleurs être prise avant tout examen urologique ou traitement symptomatique.

Fonction hématologique

L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines produite par les AINS perturbe la fonction plaquettaire à divers degrés; par conséquent, les patients que ce type d'interaction pourrait affecter, comme ceux qui prennent des anticoagulants ou qui souffrent d'hémophilie ou de troubles plaquettaires, doivent être observés de près pendant le traitement par les comprimés d'ibuprofène.

Anticoagulants : De nombreuses études ont montré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragies. L'administration concomitante de TEVA-PROFEN et de warfarine commande donc une étroite surveillance du rapport normalisé international (RNI), car même lorsque ce dernier se situe dans l'intervalle thérapeutique, le risque hémorragique peut être accru. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Effets antiplaquettaires : Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et prolongent le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS) toutefois, leur effet sur la fonction plaquettaire est nettement moins prononcé, dure moins longtemps et est réversible.

Aucune donnée ne prouve l'efficacité de TEVA-PROFEN et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires, aussi **ne doivent-ils pas** être employés au lieu de l'AAS ou d'un autre agent antiplaquettaire dans la prévention des maladies thrombo-emboliques cardiovasculaires. Le traitement antiplaquettaire (p. ex. l'administration d'AAS), le cas échéant, **ne doit pas** être interrompu. Certaines données semblent indiquer que l'administration d'AINS en concomitance avec l'AAS peut sensiblement atténuer l'effet cardioprotecteur de l'AAS. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

L'administration concomitante de TEVA-PROFEN et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération gastro-intestinale et de complications associées.

Dyscrasies sanguines : Il est rare que l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens soit associée à des dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique ou l'agranulocytose), mais de telles réactions ne sont pas impossibles et peuvent avoir des conséquences graves.

Des cas d'anémie sont parfois observés chez des patients sous TEVA-PROFEN ou d'autres AINS. Pareil effet peut être dû à une rétention liquidienne, à une hémorragie gastro-intestinale, ou encore à un effet sur l'érythropoïèse qui n'est pas encore entièrement élucidé. Les patients qui reçoivent des AINS (y compris TEVA-PROFEN) pendant de longues périodes doivent donc faire vérifier leur hémoglobine ou leur hématocrite en cas de signes ou symptômes d'anémie ou d'hémorragie.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Comme cela se produit avec les autres AINS, jusqu'à 15 % des patients sous TEVA-PROFEN peuvent présenter une hausse limite des enzymes hépatiques (AST, ALT et phosphatase alcaline). Ces anomalies peuvent évoluer au cours du traitement, demeurer essentiellement stables ou encore être simplement passagères.

Tout patient présentant des signes ou symptômes évocateurs de dysfonctionnement hépatique ou dont les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique sont anormaux doit faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'émergence d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement par TEVA-PROFEN. De graves réactions hépatiques, comprenant la jaunisse et certains cas d'hépatite, de nécrose et d'insuffisance hépatiques mortels, ont été signalés avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, l'administration de TEVA-PROFEN doit être interrompue si les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique demeurent anormaux ou empirent, si le patient présente des signes et symptômes cliniques d'hépatopathie (p. ex. ictère) ou si des manifestations systémiques apparaissent (p. ex. éosinophilie, associée à une éruption cutanée, etc.).

Si ce médicament doit être prescrit en présence d'insuffisance rénale, le patient qui le reçoit doit faire l'objet d'une surveillance minutieuse.

Systeme immunitaire

Comme d'autres AINS, TEVA-PROFEN peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique : Des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation) ont été observés dans quelques rares cas chez des patients ayant reçu des AINS. Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) semblent être prédisposées à la maladie. Le médecin doit donc faire preuve de vigilance au cas où pareille complication surviendrait.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Fonction cardiovasculaire : Les patients qui suivent un traitement au long cours par TEVA-PROFEN doivent faire mesurer leur tension artérielle régulièrement et subir des examens ophtalmologiques à intervalles périodiques.

Hématologie : Hémoglobinémie, hématicrite et numérations érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire doivent être surveillés chez les patients qui suivent un traitement au long cours par TEVA-PROFEN. Le rapport normalisé international (RNI) doit également être surveillé de près si le patient reçoit de la warfarine en concomitance.

Fonction hépatique : Les transaminases et la bilirubine sériques doivent être surveillées régulièrement durant le traitement par TEVA-PROFEN.

Fonction rénale : La créatinine sérique, la clairance de la créatinine et l'urée sérique doivent être surveillées durant le traitement par TEVA-PROFEN. Les électrolytes sériques, dont le potassium, doivent être surveillés périodiquement.

Grossesse : On recommande de surveiller le volume du liquide amniotique de près chez les femmes qui reçoivent TEVA-PROFEN entre le milieu (vers la vingtième semaine) et la fin du deuxième trimestre, car TEVA-PROFEN peut réduire le volume du liquide amniotique, voire entraîner un oligoamnios. Voir [7.1.1 Grossesse](#).

L'utilisation de TEVA-PROFEN est contre-indiquée durant le troisième trimestre de la grossesse.

Neurologie

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vue brouillée, des vertiges, un acouphène, une perte de l'ouïe, de l'insomnie ou de la dépression après avoir utilisé des AINS, comme TEVA-PROFEN. Si tel est le cas, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent de la vigilance mentale.

Ophtalmologie

Des cas de vue brouillée ou réduite ont été signalés avec l'utilisation d'AINS. Si de tels symptômes surviennent, interrompre l'administration de TEVA-PROFEN et effectuer un examen ophtalmologique. Tout patient traité par TEVA-PROFEN pendant une période prolongée devrait passer régulièrement des examens ophtalmologiques.

Considérations périopératoires

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Psychiatrie

L'utilisation d'AINS, tels que TEVA-PROFEN, peut causer de la dépression chez certains patients.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS a provoqué une nécrose papillaire rénale et d'autres anomalies rénales pathologiques chez les animaux. Chez l'être humain, des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique ont été signalés.

L'insuffisance rénale due aux AINS se rencontre chez des patients atteints d'une affection prérénale menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. En effet, dans ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation rénale et du taux de filtration glomérulaire (TFG). Or chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse des prostaglandines, provoquant ainsi une altération de la fonction rénale. Les patients les plus exposés à ce genre de réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale préexistante (TFG < 60 ml/min ou 1 ml/s), les patients déshydratés, ceux qui suivent un régime hyposodé, les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, de cirrhose ou de dysfonctionnement hépatique, les personnes qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bloqueurs du récepteur de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou des diurétiques, ou encore les personnes âgées. Une insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital consécutive à l'administration d'AINS pendant une courte période a été signalée chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ainsi que chez d'autres, dont cette fonction était altérée. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex. déshydratation causée par une gastro-entérite). En règle générale, l'interruption du traitement par AINS est suivie du retour à l'état précédant le traitement.

On doit user de prudence lorsque l'on amorce un traitement par un AINS, comme TEVA-PROFEN, chez des patients très déshydratés. Il est conseillé de réhydrater d'abord le patient avant de commencer le traitement. La prudence est également de mise chez les patients qui présentent une néphropathie préexistante.

Néphropathie avancée : Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Équilibre hydro-électrolytique : TEVA-PROFEN, comme d'autres AINS, peut favoriser une rétention sodée dose-dépendante susceptible d'entraîner une rétention liquidienne et de l'œdème, et par conséquent une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque.

La prudence est donc de mise lorsque l'on prescrit TEVA-PROFEN à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque, qui présentent une fonction cardiaque déficiente, qui font de l'hypertension, sont âgés ou présentent toute autre affection qui les prédispose à une rétention liquidienne.

TEVA-PROFEN, comme d'autres AINS, peut augmenter le risque d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients traités concomitamment par des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Les électrolytes doivent être surveillés périodiquement. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Comme n'importe quel autre médicament inhibant la synthèse de la cyclooxygénase et des prostaglandines, TEVA-PROFEN peut perturber la fécondité et n'est donc pas recommandé chez les femmes qui essaient de concevoir. On recommande donc d'envisager une interruption du traitement par TEVA-PROFEN chez les femmes qui ont des difficultés à tomber enceintes ou chez qui l'on tente de déterminer la raison de l'infertilité. Voir [7.1.1 Grossesse](#).

Fonction respiratoire

Peu courant mais plus fréquent chez les asthmatiques qui ont des polypes nasaux, l'asthme induit par l'AAS est un signe très important de sensibilité à l'AAS ou aux autres AINS.

Sensibilité/Résistance

Réactions anaphylactoïdes : Comme dans le cas d'autres AINS en général, des réactions anaphylactoïdes ont été observées chez certains patients qui n'avaient jamais pris TEVA-PROFEN auparavant.

De même, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, ainsi que d'œdème de Quincke ont été signalés durant la période de pharmacovigilance chez des patients ayant reçu TEVA-PROFEN. TEVA-PROFEN **ne doit pas** être administré aux patients qui présentent la triade de l'AAS. Ce complexe de symptômes survient habituellement chez les asthmatiques qui, après avoir pris de l'AAS ou un autre AINS, sont victimes de rhinite, avec ou sans polypose nasale, ou de bronchospasmes graves, potentiellement mortels. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Intolérance à l'AAS : TEVA-PROFEN **ne doit pas** être administré aux patients présentant le syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhino-sinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipitées par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. En outre, les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus courent le risque de subir une grave réaction, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable auparavant. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Sensibilité croisée : Les patients qui sont sensibles à un AINS en particulier peuvent également être sensibles à un autre AINS.

Peau

Réactions cutanées graves : L'utilisation de certains AINS, comme les comprimés d'ibuprofène, a été associée, après leur commercialisation, à de rares cas de réactions cutanées graves, mortelles ou menaçant d'une manière ou une autre le pronostic vital, dont :

- le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)
- le syndrome de Stevens-Johnson,
- l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse,
- la dermatite exfoliative et
- l'érythème polymorphe.

Le risque que l'un de ces événements se produise semble être plus élevé au début du traitement, les cas survenant généralement au cours du premier mois. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent causal est supprimé et qu'un traitement approprié est amorcé. On doit donc informer les patients d'interrompre leur traitement dès qu'une éruption cutanée, une lésion des muqueuses ou tout autre signe d'hypersensibilité se manifeste, puis de communiquer immédiatement avec leur médecin, afin de subir des examens et de recevoir des instructions appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

Fièvre, éruption cutanée, lymphadénopathie et/ou œdème du visage constituent les symptômes typiques du syndrome DRESS, mais ils ne sont pas exclusifs, car d'autres manifestations cliniques — telles qu'hépatite, néphrite, anomalies hématologiques, myocardite ou myosite — peuvent également être observées. Les symptômes du DRESS peuvent parfois ressembler à une infection virale aiguë, et une éosinophilie est souvent présente. Étant donné que la présentation de ce trouble est variable, d'autres organes non mentionnés ici peuvent être touchés. Il est important de savoir que même si le patient ne présente aucun signe d'éruption cutanée, des manifestations précoces d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

L'administration de TEVA-PROFEN est contre-indiquée durant le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel ainsi que de prolongation de l'accouchement. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#). Compte tenu du risque de dysfonctionnement rénal fœtal pouvant mener à un oligoamnios et, dans certains cas, à l'altération ou l'insuffisance rénale néonatale, on recommande de faire preuve de prudence si l'on prescrit TEVA-PROFEN au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse et plus particulièrement entre le milieu (vers la vingtième semaine) et la fin du deuxième trimestre.

Des études publiées et des comptes rendus de pharmacovigilance font état d'une association entre l'utilisation d'AINS vers la vingtième semaine de la grossesse ou plus tard et un dysfonctionnement rénal fœtal menant à l'oligoamnios et, dans certains cas, à l'altération ou l'insuffisance rénale néonatale. Les AINS, a-t-on montré, causent une réduction importante de la production d'urine fœtale avant la réduction du volume du liquide amniotique. Un nombre limité de comptes rendus font également état de cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale néonatale sans oligoamnios, dont certains n'ont pas rétrocedé, même après que la mère eut cessé de prendre des AINS.

Bien que ces effets indésirables soient généralement observés dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement par les AINS, de rares cas d'oligoamnios ont été signalés au bout de 48 heures à peine. Les complications d'un oligoamnios prolongé peuvent comprendre, par exemple, la rétraction des membres et un retard de la maturation pulmonaire. Certains cas d'insuffisance rénale signalés durant la période de pharmacovigilance ont nécessité une intervention vulnérante, comme l'exsanguino-transfusion ou la dialyse.

Si l'on juge, après évaluation minutieuse du rapport entre les risques et les bienfaits, qu'un traitement par AINS doit être administré entre le milieu (c.-à-d. après environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre, on doit s'en tenir à la plus faible dose efficace et l'administrer pendant la plus courte période possible. On recommande également d'envisager une surveillance échographique du liquide amniotique si l'administration de TEVA-PROFEN dépasse 48 heures et, en cas d'oligoamnios, d'interrompre l'administration des AINS et d'amorcer un traitement médical approprié.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse et/ou le développement embryofœtal. En effet, d'après les études épidémiologiques, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse entraînerait une augmentation du risque de fausse-couche et de malformations cardiaques.

Chez les animaux, on a montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes avant et après implantation, de même qu'une létalité embryofœtale. De plus, on a signalé une augmentation de l'incidence de diverses malformations chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse, malformations qui touchaient entre autres le système cardiovasculaire.

7.1.2 Allaitement

TEVA-PROFEN est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans) : Après examen des données soumises à Santé Canada, il appert que l'innocuité et l'efficacité de TEVA-PROFEN n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans (désignés sous les appellations de personnes âgées ou de patients âgés dans le présent document) et les patients vulnérables ou affaiblis risquent davantage de présenter certains des divers effets indésirables provoqués par des AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins les ulcères et les hémorragies. D'ailleurs, la plupart des complications fatales liées à l'appareil digestif touchent cette population, et plus particulièrement ceux d'entre eux qui ont une maladie cardiovasculaire. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de la portion inférieure de l'œsophage.

On conseille donc d'envisager de réduire la dose de départ chez ces patients, d'ajuster la posologie selon les besoins de chacun et de surveiller de près l'état du malade. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont de nature gastro-intestinale, l'ulcère gastroduodéal, hémorragique ou non, étant le plus grave d'entre eux. Des décès ont été signalés, en particulier chez les personnes âgées.

Comme dans le cas de tous les médicaments de cette classe, la fréquence et la gravité de ces événements dépendent de plusieurs facteurs : la dose de médicament et la durée du traitement; l'âge, le sexe et la condition physique du patient; la présence concomitante d'autres affections médicales ou de facteurs de risque personnels.

8.2 Effets indésirables observés 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.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Ci-dessous figurent les effets indésirables additionnels graves temporellement associés à TEVA-PROFEN dont font état les comptes rendus de pharmacovigilance internationale. Comme ces événements sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec exactitude, ni d'établir clairement de relation causale avec l'exposition à TEVA-PROFEN.

Appareil digestif :

Nausées, douleur épigastrique, brûlures d'estomac, diarrhée, détresse abdominale, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes et douleur abdominales, sensation de plénitude gastro-intestinale (ballonnement ou flatulence), ulcère gastrique ou duodéal avec hémorragie et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna

Infections :

Méningite aseptique, méningo-encéphalite

Hématologie :	Leucopénie et diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes hémorragiques (p. ex. purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie), anémie hémolytique auto-immune, anémie aplasique fatale
Troubles du système immunitaire :	Anaphylaxie, syndrome lupique, fièvre, maladie du sérum
Troubles métaboliques et nutritionnels :	Diminution de l'appétit, œdème, rétention liquidienne, réaction hypoglycémique
Troubles du système nerveux :	Étourdissements, céphalées, nervosité, dépression, insomnie, paresthésies, hallucinations, anomalies oniriques, dysfonctionnement cognitif
Troubles oculaires :	Amblyopie, conjonctivite, diplopie, névrite optique
Troubles otiques et labyrinthiques :	Acouphène
Troubles cardiaques :	Insuffisance cardiaque congestive chez les patients dont la fonction cardiaque est limite, hausse de la tension artérielle, événements thrombotiques artériels, arythmies
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Éruptions cutanées, prurit, éruptions vésiculo-bulleuses, urticaire, érythème polymorphe, alopecie, syndrome de Stevens-Johnson
Troubles rénaux et urinaires :	Diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, hyperazotémie, nécrose papillaire rénale
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires :	Retard des règles, gynécomastie

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : La consommation d'alcool en concomitance avec la prise d'ibuprofène peut faire augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, entre autres d'ulcération et d'hémorragie.

Aucune étude spécifique ne s'est penchée sur la question de la conduite automobile ou de l'utilisation de machines. Les patients qui éprouvent des troubles de la vue, des étourdissements ou d'autres perturbations du système nerveux central doivent éviter de s'engager dans ce type d'activité.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 2 — Interactions médicamenteuses potentielles ou établies

Nom du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autre AINS	EC	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante des comprimés d'ibuprofène et d'un autre AINS (comme l'AAS ou le naproxen) ne produit pas d'effet thérapeutique plus prononcé que l'utilisation d'un AINS seul. • L'utilisation d'un AINS en concomitance avec de l'AAS (tel qu'Aspirin) plutôt qu'en monothérapie a été associée à une hausse significative des effets indésirables GI. • Certains AINS (p. ex. ibuprofène et naproxen) peuvent perturber les effets antiplaquettaires de l'AAS à faible dose, peut-être en lui disputant l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante des comprimés d'ibuprofène et de doses analgésiques d'AAS ou d'un autre AINS n'est pas recommandée, en raison de l'augmentation du risque d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Inhibiteurs de l'ECA (IECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et bêtabloquants	T	<ul style="list-style-type: none"> • Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des IECA, des ARA et des bêtabloquants (incluant le propranolol). • Chez les personnes âgées ou les patients présentant une déplétion volumique ou une IR, l'administration concomitante d'un AINS et d'un IECA ou d'un ARA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et, 	<ul style="list-style-type: none"> • La tension artérielle et la fonction rénale doivent être surveillées de près (ainsi que les électrolytes) dans cette situation, car une hausse substantielle de la tension artérielle peut se produire à l'occasion. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

		<p>possiblement, une insuffisance rénale aiguë et une hyperkaliémie. Ces effets sont généralement réversibles.</p>	
Médicaments liés à l'albumine	T	<ul style="list-style-type: none"> • L'ibuprofène est un médicament fortement lié à l'albumine plasmatique; par conséquent, il existe théoriquement une possibilité d'interaction avec d'autres médicaments qui se lient à l'albumine, comme les anticoagulants coumariniques, la warfarine, les sulfamides ou les sulfonyles, les hydantoïnes, les autres AINS et l'AAS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent être sous étroite surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire.
Antiacides	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de certains antiacides (oxyde de magnésium ou hydroxyde d'aluminium) ou de sucralfate peut retarder l'absorption des AINS. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de ces agents n'est pas recommandée.
Anticoagulants	EC	<ul style="list-style-type: none"> • Les comprimés d'ibuprofène et les anticoagulants comme la warfarine ont un effet synergique sur le saignement. • Le risque d'hémorragie importante est plus élevé en cas d'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants qu'en cas d'utilisation de l'un ou l'autre de ces types d'agents en monothérapie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller l'anticoagulation et le RNI et ajuster la dose de warfarine en conséquence. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS)	EC	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de comprimés d'ibuprofène et d'agents antiplaquettaires augmente le risque de saignement par inhibition de la fonction plaquettaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les signes d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Cyclosporine et tacrolimus	T	<ul style="list-style-type: none"> • L'inhibition de l'activité des prostaglandines rénales causée par les AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la cyclosporine ou du tacrolimus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent être sous surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire. • Surveiller les signes de détérioration accrue de la fonction rénale.
Cholestyramine	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de cholestyramine peut 	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de ces

		retarder l'absorption de l'ibuprofène.	agents n'est pas recommandée.
Digoxine	ÉC	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'AINS et de digoxine augmente, a-t-on signalé, la concentration sérique et la demi-vie de la digoxine, ce qui peut entraîner une toxicité digitalique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les taux sériques de digoxine.
Diurétiques	EC	<ul style="list-style-type: none"> • Les études cliniques et les observations faites après la commercialisation montrent que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques. • Cet effet peut être attribué au fait que les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines rénales. • Les patients atteints de dysfonctionnement rénal qui prennent des diurétiques d'épargne potassique peuvent courir un risque sérieux d'hyperkaliémie mortelle en cas d'insuffisance rénale induite par l'ibuprofène. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les signes de détérioration accrue de la fonction rénale en plus de vérifier l'efficacité des diurétiques, notamment leurs effets antihypertenseurs. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Glucocorticoïdes	CT	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables GI tels qu'ulcération et saignement, en particulier chez les patients âgés (> 65 ans). 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les signes d'hémorragie, en particulier chez les patients de plus de 65 ans. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Lithium	EC	<ul style="list-style-type: none"> • Des cas d'augmentation des concentrations plasmatiques de lithium et de diminution de la clairance rénale du lithium induites par les AINS ont été observés. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par les AINS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les concentrations plasmatiques de lithium lors de l'interruption ou de l'amorce d'un traitement par AINS.
Méthotrexate	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité du méthotrexate (p. ex. neutropénie, thrombocytopenie, dysfonctionnement rénal). 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les signes de toxicité du méthotrexate.
Hypoglycémifiants		<ul style="list-style-type: none"> • L'ibuprofène peut augmenter 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent être

oraux		les effets hypoglycémiantes des sulfonylurées orales hypoglycémiantes.	sous surveillance étroite, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire.
Probenécide	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation considérable de la demi-vie plasmatique de l'ibuprofène. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent être sous surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire.
Quinolones antibactériennes	ÉC	<ul style="list-style-type: none"> • Des cas isolés de convulsions susceptibles d'avoir été dues à l'utilisation concomitante de quinolones d'AINS ont été signalés. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent être sous surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	ÉC	<ul style="list-style-type: none"> • La libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. • Selon des études cas-témoins et des études de cohortes épidémiologiques, l'utilisation concomitante d'AINS et de médicaments qui perturbent le recaptage de la sérotonine peut potentialiser davantage le risque d'hémorragie que l'utilisation d'AINS seuls. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les signes d'hémorragie. Voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Légende : AAS : acide acétylsalicylique; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; EC : essai clinique; ÉC : étude de cas; GI : gastro-intestinal; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IR : insuffisance rénale; ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine; RNI : rapport normalisé international; T : interaction théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

La consommation concomitante d'aliments peut retarder l'absorption de l'ibuprofène, mais elle n'en affecte par l'étendue.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'ibuprofène fait partie de cette classe de médicaments que l'on désigne habituellement sous le nom d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Comme tous les AINS, l'ibuprofène est un médicament qui possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Il est généralement reconnu que le mécanisme de base de l'action pharmacologique de l'ibuprofène, de même que des autres AINS, est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

10.2 Pharmacodynamie

Les AINS non sélectifs (comme l'ibuprofène) et l'AAS agissent en inhibant les isoenzymes périphériques et centrales de la prostaglandine G/H synthétase, appelées également cyclooxygénase-1 (COX-1) et cyclooxygénase-2 (COX-2), deux enzymes qui transforment l'acide arachidonique en prostaglandines et thromboxanes spécifiques des divers tissus. Exprimée constitutivement dans tous les tissus, la COX-1 permet la synthèse des prostaglandines qui maintiennent la fonction des organes et protègent l'intégrité de la muqueuse gastrique, ainsi que celle du thromboxane plaquettaire, responsable de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction. Au cours du processus inflammatoire, l'induction de la COX-2 entraîne la production de prostaglandines qui assurent la médiation de la douleur et de l'inflammation. La COX-2 est elle aussi constitutivement présente dans les reins et l'endothélium vasculaire. Les effets indésirables de l'AAS et des autres AINS peuvent être expliqués par ce mécanisme d'action.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : L'ibuprofène est rapidement absorbé après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques culminant généralement au bout d'une à deux heures. On estime que 80 % de la dose administrée par voie orale est absorbée. La vitesse de l'absorption et la C_{max} plasmatique sont toutes deux plus faibles lorsque le produit est administré avec des aliments, mais la biodisponibilité, estimée d'après l'ASC, n'est que peu modifiée.

Distribution : Comme la plupart des médicaments de sa classe, l'ibuprofène se lie abondamment aux protéines plasmatiques (> 99 % à 20 µg/ml). La distribution tissulaire est également élevée chez l'être humain. D'après les résultats d'études ayant comparé les concentrations synoviales avec les concentrations plasmatiques, il faut attendre environ 3 à 5 heures après l'ingestion pour que l'équilibre soit atteint.

Métabolisme : L'ibuprofène subit d'abord un métabolisme oxydatif rapide dans le foie, après quoi s'ensuit une glucuronoconjugaison, et enfin le médicament est excrété dans les urines.

Élimination : L'ibuprofène est rapidement métabolisé, puis il est éliminé ensuite dans les urines. Moins de 10 % du produit est excrété tel quel dans l'urine. Essentiellement complète 24 heures après l'administration de la dernière dose, l'excrétion de l'ibuprofène procède d'une élimination plasmatique biphasique, laquelle entraîne une demi-vie d'environ deux heures.

Populations et cas particuliers

Enfants (< 12 ans) : Certaines différences ont été observées entre les adultes et les enfants eu égard aux paramètres pharmacocinétiques que sont le volume de distribution et la clairance. En effet, chez les enfants fébriles de < 11 ans, le volume de distribution est d'environ 0,2 L/kg, tandis qu'il se chiffre à environ 0,12 L/kg chez les adultes. Il n'y a pas de différence entre la

vitesse d'élimination terminale et la demi-vie observées chez les enfants et celles observées chez les adultes, mais la clairance totale varie en fonction de l'âge ou du fait que le patient soit fébrile ou non. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études ne révèlent aucune modification cliniquement significative apparente de la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été étudiée chez des personnes atteints d'hépatopathie alcoolique dont l'état de la fonction hépatique allait de moyenne à piètre. D'après les résultats de ces études, bien que le foie soit le principal organe responsable du métabolisme de l'ibuprofène, ce type d'atteinte n'a pas d'incidence substantielle sur les paramètres pharmacocinétiques du médicament.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver ce médicament en lieu sûr, entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée des enfants.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

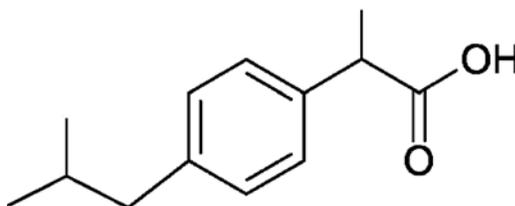
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Ibuprofène

Dénomination systématique : Acide 2-(4-isobutylphényl)propionique

Formule et masse moléculaires : $C_{13}H_{18}O_2$; 206,3

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'ibuprofène est un solide cristallin blanc non hygroscopique et relativement soluble dans l'eau. Il est aussi entièrement soluble dans les solvants organiques et les solutions aqueuses alcalines. Son sel sodique est très soluble dans l'eau. L'ibuprofène a un pKa apparent de 5,2 et un point de fusion d'environ 75 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'essais cliniques en vertu desquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

Les conclusions de vastes méta-analyses d'essais cliniques à répartition aléatoire indiquent que lorsqu'on le compare avec le placebo, l'ibuprofène est associé à une augmentation du risque d'AVC, de décès cardiovasculaire et de décès toutes causes confondues en cas d'administration de doses élevées (≥ 2400 mg/jour).

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-dessous présente les résultats d'une étude de biodisponibilité comparative croisée portant sur deux types de comprimés d'ibuprofène à 600 mg — TEVA-PROFEN (ibuprofène) et MOTRIN® (Upjohn du Canada) — administrés en doses uniques (1 x 600 mg) à 12 volontaires masculins à jeun, en bonne santé.

Tableau 3

Ibuprofène (1 comprimé de 600 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	185,3 191,50 (15,6)	189,1 192,80 (17,1)	98	92 – 104
ASC _I ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	190,6 197,7 (16,8)	191,9 198,2 (17,6)	99	93 – 106
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	41,6 43,78 (22,6)	51,0 53,96 (25,5)	82	66 – 101
t _{max} (h)	1,91 1,92 (35,4)	1,73 1,64 (61,0)		
t _{1/2} [€] (h)	2,30	2,21		

*Comprimés TEVA-PROFEN FCT à 600 mg.

†Comprimés MOTRIN® à 600 mg, Upjohn du Canada (Don Mills, Ontario, Canada).

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La toxicité de l'ibuprofène a été évaluée chez plusieurs espèces animales, dont la souris, le rat, le lapin, le cochon d'Inde et le beagle.

Toxicologie générale

Études sur la toxicité aiguë

Les études sur la toxicité aiguë de doses uniques indiquent qu'en doses létales, l'ibuprofène déprime le système nerveux central chez les rongeurs, et qu'en fortes doses, il entraîne la formation d'ulcères chez les rongeurs et chez d'autres animaux. L'ibuprofène est ulcérogène autant par voie orale que parentérale, ce qui indique que le mécanisme possède une composante à la fois systémique et à la fois topique.

La toxicité aiguë de l'ibuprofène chez le rongeur a été étudiée dans de nombreux modèles.

Des doses croissantes uniques d'ibuprofène ont été administrées par intubation orale ou par injection intrapéritonéale ou sous-cutanée à des groupes de 10 souris albinos mâles et 10 rats albinos mâles. Les animaux ont été observés pendant une période de 14 jours, au cours desquels on a pris note des effets manifestes d'emblée et des décès. La DL₅₀ évaluée par cette méthode s'élève, dans le cas de la souris, à 800 mg/kg (voie orale) et 320 mg/kg (voie intrapéritonéale), et dans le cas du rat, à 1600 mg/kg (voie orale) et 1300 mg/kg (voie sous-cutanée). Les signes d'intoxication aiguë ont été les suivants : prostration chez la souris et sédation, prostration, abolition du réflexe de redressement et respiration pénible chez le rat. Ulcères gastriques perforants chez la souris et ulcères intestinaux chez le rat ont été à l'origine de décès moins de 3 jours après l'administration du produit par l'une ou l'autre des voies mentionnées ci-dessus.

Le tableau 4 présente les valeurs de la DL₅₀ déterminées de manière semblable chez d'autres souches de rats et de souris.

Tableau 4 — Toxicité aiguë de l'ibuprofène (DL₅₀) chez les rongeurs

Animaux	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)
Souris albinos ^{40, 37}	Orale	800 – 1000
	Intrapéritonéale	320
Rats albinos ⁴⁰	Orale	1600
	Sous-cutanée	1300
Rats Sprague-Dawley ⁶¹		1050
Rats Long Evans ⁶²		1000

Après avoir reçu diverses doses d'ibuprofène par voie orale dans le cadre d'une étude comparative portant sur plusieurs AINS (dont l'ibuprofène), des rats mâles ont été sacrifiés, et leurs estomacs, prélevés, ont été examinés 3 à 24 heures plus tard, afin de vérifier la présence

d'ulcération. Pour chaque groupe posologique, une cote moyenne a été calculée selon une technique standard, qui a permis d'établir un potentiel ulcérogène exprimé sous forme de dose ulcérogène minimale. Dans le cas des rats, cette dose ulcérogène minimale a été établie à 6 - 13 mg/kg par voie orale.

Un autre groupe de chercheurs a comparé les effets de doses ulcérogènes d'ibuprofène et d'autres AINS administrés par voie orale ou intraveineuse dans la production de lésions gastro-intestinales chez des rats Long Evans mâles et femelles. Privés de nourriture 8 heures avant l'administration du médicament, les animaux ont ensuite été nourris normalement, puis sacrifiés après 17 heures. Un examen de la muqueuse gastrique et de la muqueuse intestinale a été pratiqué par la suite, afin de déceler la présence d'ulcères, ce qui a permis de calculer la DU₅₀ (dose ayant causé des ulcères chez 50 % des animaux) de l'ibuprofène. La DU₅₀ ainsi calculée s'élève à 70 mg/kg dans le cas de la voie orale et à 210 mg/kg dans le cas de la voie intraveineuse. Après administration par voies orale et intraveineuse, la DU₅₀ intestinale s'est élevée à 88 mg/kg et 172 mg/kg respectivement. Quelle qu'ait été la dose administrée, l'« indice de gravité » calculé des lésions gastrique était plus élevé dans le cas de l'administration par voie orale que dans celui de l'administration par voie intraveineuse.

Le tableau 5 résume les résultats des études sur le pouvoir ulcérogène de l'ibuprofène.

Tableau 5 — Études sur le pouvoir ulcérogène de doses uniques d'ibuprofène chez les rongeurs

Animaux	Voie d'administration	DU ₅₀ (mg/kg)*	DUM (mg/kg)**
Rat Long Evans (62)	Orale	70	50
	IV	210	—
Rat Sprague-Dawley (63)	Orale	—	6 – 13

*DU₅₀ : Dose ulcérogène chez 50 % des animaux traités.

**DUM : Dose ulcérogène minimale.

La toxicité aiguë de l'ibuprofène a également été étudiée chez le chien.

Des chiens ont reçu diverses doses orales uniques d'ibuprofène, après quoi on a procédé à des examens hématologiques ainsi qu'à des analyses biochimiques du sang et de l'urine, puis à la recherche de sang occulte dans les fèces. Un examen macroscopique des principaux organes a été effectué après le sacrifice des animaux. Aucun effet délétère n'a été observé chez les animaux ayant reçu les doses de 20 ou 50 mg/kg. Par contre, l'administration de doses de 125 mg/kg ou plus a entraîné des vomissements, un décapage, de l'albuminurie, des selles sanguinolentes ainsi qu'une érosion de l'antra gastrique et du pylore.

Études sur la toxicité de doses multiples

Le pouvoir ulcérogène de doses multiples d'ibuprofène a également fait l'objet de diverses études.

Des rats ont reçu de l'ibuprofène par voie orale pendant un nombre spécifique de jours consécutifs, après quoi ils ont été sacrifiés à des fins d'examen. Divers systèmes ont ensuite été utilisés pour établir une gradation du pouvoir ulcérogène de l'ibuprofène administré par voie

orale, par exemple le pourcentage d'animaux chez lesquels une dose particulière a produit un ulcère, ou encore la DU₅₀.

Au cours d'une étude comparative typique, des rats Long Evans ont reçu divers AINS par voie orale pendant cinq jours, à la suite de quoi on a examiné la muqueuse de l'estomac et de l'intestin grêle afin de vérifier s'il y avait ulcération ou non. La DU₅₀, la DUM et la puissance relative des médicaments testés ont été calculées. Dans le cas de l'ibuprofène, la DUM s'est établi à 25 mg/kg pour l'estomac et à 50 mg/kg pour l'intestin.

Le tableau 6 présente les résultats d'études semblables sur le potentiel ulcérogène de doses multiples d'ibuprofène.

Tableau 6 — Études sur la toxicité de doses multiples d'ibuprofène

Animaux	Dose quotidienne	Durée	Facteur ulcérogène
Rat albinos ⁶⁴	400 mg/kg	30 heures	Ulcères chez 100 % des animaux
Rat albinos ³⁷		4 jours	DU ₅₀ = 455 mg/kg/j DU ₂₈ = 240 mg/kg/j
Rat Long Evans ⁶²		5 jours	DUM = 25 – 50 mg/kg/j
Rat Sprague-Dawley ⁶⁵	5,8 – 225 mg/kg	10 jours	Aucun
Rat albinos ⁴⁰	7,5 mg/kg 180 mg/kg	26 semaines 26 semaines	Aucun Ulcères chez 20 % des animaux
Chien ⁴⁰	4 mg/kg 8 mg/kg 16 mg/kg	30 jours 30 jours 30 jours	Aucun 100 % 100 %

En règle générale, aucune de ces études n'a noté d'effets délétères significatifs sur les autres organes par suite de l'administration chronique d'ibuprofène. L'administration de 157 mg/kg/j d'ibuprofène à des rats Wistar au cours d'une étude de 30 jours a entraîné une hausse des transaminases sériques, celles-ci étant deux fois plus élevées chez ces animaux que chez les témoins, non traités. L'administration de doses plus faibles, dans la même étude, n'a pas eu d'effet significatif sur l'activité de ces enzymes.

Aucun signe macroscopique ou clinique de toxicité n'a été observé aux doses de 4, 8 ou 16 mg/kg/j, administrées pendant 30 jours dans les études sur la toxicité chronique menées chez le chien. Toutefois, tous les chiens ayant reçu la dose de 8 ou de 16 mg/kg/j présentaient un ulcère ou une érosion gastriques à l'examen post-mortem. Aucune lésion n'a été observée chez les chiens ayant reçu 4 mg/kg/j.

Une étude plus exhaustive a examiné les effets toxiques de l'administration chronique d'ibuprofène par voie orale aux doses de 0, 2, 4 et 26 mg/kg/j pendant 26 semaines chez le chien. Des analyses périodiques du sang, de l'urine et des fèces ont été effectuées. Un examen histologique de certains organes et de tissus choisis a été réalisé à la fin de l'étude. Certains signes de perturbations gastro-intestinales réversibles ont été observés au cours des 26 semaines, lesquels se caractérisaient par des vomissements fréquents, de la diarrhée, une perte de poids et la présence occasionnelle de sang frais dans les selles chez les deux femelles ayant reçu la dose de 16 mg/kg (sic), mais non chez les mâles. Du sang occulte a été détecté à

quelques occasions dans les échantillons fécaux, mais les résultats des analyses d'urine, des épreuves de la fonction hépatique et des autres épreuves hématologiques et biochimiques n'ont pas été affectés grandement. L'examen macroscopique des organes n'a révélé aucune anomalie, si ce n'est la présence de lésions ulcératives dans le tractus gastro-intestinal de tous les chiens ayant reçu la dose de 16 mg/kg/j (sic). Aucune réaction secondaire ni lésion gastro-intestinale n'ont été observées chez les chiens ayant reçu les doses de 2 et 4 mg/kg/j.

Pouvoir carcinogène

Au cours d'une étude visant à évaluer l'activité carcinogène potentielle de l'ibuprofène, des souris et des rats ont reçu pendant 80 semaines et deux ans respectivement, les unes, 100 mg/kg/j ou plus, les autres, 60 mg/kg/j au minimum. Le pourcentage d'animaux présentant une tumeur quelconque dans le groupe de traitement n'était pas différent de celui dans le groupe témoin. Les études confirment que l'ibuprofène n'induit pas de tumeurs dans le foie ou les autres organes chez le rat et la souris. De plus, aucune autre lésion hépatique médicamenteuse n'a été observée chez l'une ou l'autre espèce, malgré l'administration prolongée du médicament.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Des études sur le pouvoir tératogène de l'ibuprofène ont été menées chez le lapin et le rat. Les résultats des expériences indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène en doses toxiques chez le lapin, et que même en doses ulcérogènes, il ne possède ni activité embryotoxique, ni activité tératogène chez les rates gravides.

Les effets de l'ibuprofène sur une préparation (bandes circulaires) de canal artériel de fœtus d'agneaux indiquent que l'exposition des animaux à ce médicament peut produire une contraction dudit canal, effet prévisible à la lumière des propriétés inhibitrices de cet agent sur la synthèse des prostaglandines.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-PROFEN

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-PROFEN**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-PROFEN**.

Mises en garde et précautions importantes

Troubles cardiaques et vasculaires

- TEVA-PROFEN peut causer des problèmes cardiaques et vasculaires tels que crise cardiaque, AVC, caillots sanguins, hypertension et insuffisance cardiaque, surtout lorsque les doses sont élevées (2400 mg/jour). Ces manifestations peuvent entraîner le décès.
- Le risque de problèmes cardiaques est plus élevé si TEVA-PROFEN est employé pendant de longues périodes et/ou s'il est administré en doses élevées et/ou utilisé chez des personnes atteintes de cardiopathie.
- Si vous souffrez ou avez déjà souffert d'un problème cardiaque, d'hypertension ou de diabète, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

Problèmes gastro-intestinaux

- TEVA-PROFEN peut causer certains problèmes gastro-intestinaux tels qu'ulcères, inflammation, hémorragie, perforation, occlusion ou douleur.

Si vous avez des problèmes de santé ou prenez des médicaments, informez-en votre professionnel de la santé.

Grossesse

- **NE PRENEZ PAS** TEVA-PROFEN si vous êtes enceinte et que votre grossesse est avancée (28 semaines ou plus).
- Si vous êtes enceinte depuis moins de 28 semaines, **ne prenez TEVA-PROFEN que** sur la recommandation de votre professionnel de la santé.
- Les médicaments tels que TEVA-PROFEN peuvent causer du tort à votre personne ainsi qu'à votre bébé. Si TEVA-PROFEN vous est prescrit pendant cette période, votre professionnel de la santé devra surveiller votre état de santé de près, de même que celui de votre bébé (ce qui comprend la mesure du volume de liquide amniotique).
- Si vous devenez enceinte pendant le traitement par TEVA-PROFEN, ou si vous pensez l'être ou planifiez une grossesse, faites-le immédiatement savoir à votre professionnel de la santé.

À quoi TEVA-PROFEN sert-il?

TEVA-PROFEN est utilisé chez les adultes pour soulager les signes et symptômes des affections suivantes :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Arthrose

Comment TEVA-PROFEN agit-il?

- TEVA-PROFEN (ibuprofène) appartient à un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). C'est un médicament qui peut réduire la production, par le corps, de certaines substances chimiques qui causent la douleur et l'enflure.
- TEVA-PROFEN ne traite que les symptômes et soulage la douleur et l'inflammation tant et aussi longtemps que dure le traitement. TEVA-PROFEN ne guérit pas la maladie et ne l'empêche pas de s'aggraver.

Quels sont les ingrédients de TEVA-PROFEN?

Ingrédient médicinal : Ibuprofène

Ingrédients non médicinaux : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

TEVA-PROFEN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 600 mg

Vous ne devez pas prendre TEVA-PROFEN si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- Chirurgie cardiaque (pontage) récente ou prochaine;
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- Hémorragie cérébrale ou autres troubles hémorragiques;
- Grossesse en cours (depuis 28 semaines ou plus);
- Allaitement (en cours ou prévu);
- Allergie à l'ibuprofène, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant;
- Antécédents d'asthme, d'urticaire, de polypes nasaux, d'œdème des sinus ou de symptômes d'allergie après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS;
- Ulcères gastriques ou intestinaux actifs;
- Hémorragie gastrique ou intestinale active;
- Maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
- Maladie du foie (active ou grave);
- Maladie rénale (grave ou en voie de le devenir);
- Hyperkaliémie (taux de potassium sanguin élevé);
- Lupus érythémateux disséminé;
- Âge inférieur à 12 ans.

Avant de prendre TEVA-PROFEN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

- faites de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie ou du diabète;
- souffrez ou avez des antécédents de crise cardiaque, douleur thoracique, maladie cardiaque, AVC ou insuffisance cardiaque;
- souffrez de mauvaise circulation dans les membres (comme les mains ou les pieds);
- fumez ou êtes un ex-fumeur;
- consommez beaucoup d'alcool;
- avez une infection gastrique;
- souffrez de troubles hépatiques ou rénaux, avez des problèmes urinaires ou êtes déshydraté;
- avez des antécédents d'ulcère ou d'hémorragie gastrique ou intestinale (intestin grêle ou côlon);
- avez d'autres problèmes hémorragiques ou sanguins;
- êtes asthmatique;
- souffrez de troubles du système immunitaire;
- êtes enceinte, si vous le devenez ou si vous planifiez une grossesse durant le traitement par TEVA-PROFEN.

Autres mises en garde pertinentes

Effets secondaires graves : TEVA-PROFEN peut causer de graves effets secondaires, tels que :

- **Troubles sanguins et troubles hémorragiques**
 - TEVA-PROFEN peut causer des troubles sanguins, des hémorragies et des hémorragies prolongées.
 - La prise de TEVA-PROFEN avec les médicaments suivants peut augmenter le risque d'hémorragie :
 - anticoagulants (utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins), corticostéroïdes (médicaments anti-inflammatoires) ou antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).
- **Réactions cutanées graves :** De rares cas de réactions allergiques ou cutanées graves et menaçant le pronostic vital ont été signalés avec certains AINS tels que TEVA-PROFEN. Le plus souvent, ces problèmes cutanés surviennent pendant le premier mois du traitement. Si vous observez une modification cutanée quelconque, que ce soit pendant le traitement ou après, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement.

TEVA-PROFEN peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. Le soleil et les lampes solaires peuvent causer des brûlures, des ampoules cutanées, des éruptions cutanées, de la rougeur, des démangeaisons ou un changement de couleur de la peau, ou encore une altération de la vue. Si vous faites une réaction au soleil, consultez votre professionnel de la santé.

Bilans de santé et examens : Pendant le traitement par TEVA-PROFEN, vous devrez rendre régulièrement visite à votre professionnel de la santé, afin que celui-ci puisse surveiller votre santé. Pour ce faire, votre professionnel de la santé :

- mesurera votre tension artérielle;
- examinera votre vue, car TEVA-PROFEN peut causer une diminution de la vue ou la rendre floue;

- vous prescrira des tests de sang et d'urine, afin de vérifier l'état de votre foie, de vos reins et de votre sang.

Chirurgie : Mentionnez à tout médecin, dentiste, pharmacien ou autre professionnel de la santé que vous consultez que vous prenez ce médicament. Ceci est particulièrement important si vous êtes appelé à subir une chirurgie cardiaque.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : TEVA-PROFEN peut causer des problèmes oculaires et des troubles du système nerveux tels que fatigue, troubles du sommeil, vue brouillée, étourdissements (vertiges), problèmes auditifs ou dépression. Faites preuve de prudence si vous devez conduire ou effectuer tout autre activité qui nécessite de la vigilance. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère après la prise de TEVA-PROFEN, **abstenez-vous** de conduire ou d'utiliser des machines.

Fertilité féminine : TEVA-PROFEN peut affecter la fertilité des femmes. Si vous êtes une femme, cela signifie que vous pourriez avoir de la difficulté à concevoir un enfant. Si tel est le cas, vous pourriez devoir cesser la prise de TEVA-PROFEN. Si vous avez des questions à ce sujet, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé.

Adultes (≥ 65 ans) : Les effets indésirables tels que les troubles gastro-intestinaux peuvent être plus fréquents chez les personnes âgées. Pour cette raison, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose de TEVA-PROFEN plus faible pour commencer. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé tout au long du traitement ainsi qu'après.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-PROFEN :

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation, comme le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxen
- Antiacides, utilisés pour traiter les symptômes causés par un excès d'acide gastrique
- Antidépresseurs (médicaments employés pour traiter la dépression), tels que citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline et lithium
- Médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension, comme l'énalapril, le ramipril, le candésartan, l'irbésartan, le propranolol
- Médicaments utilisés pour éclaircir le sang ou prévenir la formation de caillots sanguins, comme la warfarine, l'AAS, le clopidogrel
- Médicaments employés pour éliminer l'excès de liquide (diurétiques), comme le furosémide, l'hydrochlorothiazide
- Médicaments servant au traitement du diabète, comme les sulfonylurées ou les autres hypoglycémiantes oraux
- Médicaments pour le traitement des infections bactériennes (antibiotiques), comme les quinolones ou les sulfamides
- Médicaments destinés à prévenir le rejet d'organe, comme le tacrolimus et la cyclosporine.
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes, comme la prednisone), utilisés comme anti-inflammatoires

- Cholestyramine, employée pour abaisser les taux de cholestérol
- Digoxine, agent utilisé pour le traitement des troubles cardiaques
- Hydantoïnes, utilisées pour le traitement des crises d'épilepsie
- Médicaments utilisés pour traiter différents types de cancer, comme le méthotrexate et le pémétréxed
- Contraceptifs oraux, employés pour prévenir la grossesse
- Probénécide, agent utilisé pour la prévention de la goutte
- Alcool

Utilisation du médicament

- Prenez ce médicament exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Normalement, il devrait vous recommander la plus faible dose et la plus courte durée de traitement possible.
- Avalez les comprimés entiers avec des aliments ou du lait, SANS les diviser, les écraser ni les mâcher.
- **Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. NE LE PARTAGEZ PAS avec quiconque, car il pourrait nuire à autrui, même s'il s'agit d'une personne qui a des symptômes semblables aux vôtres.**
- Si vous devez prendre TEVA-PROFEN pendant plus de 7 jours, consultez votre professionnel de la santé régulièrement, afin qu'il puisse vérifier si ce médicament fonctionne bien pour vous ou s'il cause des effets indésirables.

Dose habituelle

Adultes

- Dose de départ : 600 mg (1 comprimé) deux fois par jour
 - Dose d'entretien : 600 à 1200 mg par jour (1 à 2 comprimés par jour)
 - Dose maximale : 1800 mg (3 comprimés) par jour
- Il est possible que votre professionnel de la santé réduise votre dose, suspende momentanément votre traitement ou vous recommande de l'interrompre définitivement. Cela pourrait arriver si :
 - vous avez des effets secondaires graves, ou
 - votre maladie s'aggrave.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous prenez soin avez pris une dose trop élevée de TEVA-PROFEN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous avez oublié une dose de TEVA-PROFEN, prenez-la dès que possible. Prenez ensuite la suivante à l'heure habituelle.
- Si l'heure de la prochaine dose approche, laissez tomber la dose oubliée. Prenez ensuite la suivante à l'heure habituelle.

- Ne prenez pas deux doses en même temps pour tenter de vous rattraper.

Effets secondaires possibles de TEVA-PROFEN

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de MÉDICAMENT. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, malaise gastrique/douleur abdominale, brûlures d'estomac, indigestion, sensation de plénitude gastrique
- Maux de tête, étourdissements, sensation de tête légère
- Sensation de brûlure, de piquûre, d'engourdissement
- Confusion, difficulté à se concentrer ou à penser, perte de mémoire à court terme, nervosité
- Ecchymoses (bleus)
- Éruptions cutanées, démangeaisons
- Modification du goût, soif, sécheresse buccale
- Douleur musculaire
- Lésions buccales
- Perte de cheveux
- Augmentation de la transpiration
- Troubles menstruels (femmes)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes gastro-intestinaux (GI) (saignement, occlusion, perforation, ulcération ou inflammation des voies GI) : Vomissements sanguinolents, selles goudroneuses ou sanguinolentes, étourdissements, douleur à l'estomac, ballonnement, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre.		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : Fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur à la poitrine	✓		
PEU FRÉQUENT			
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques graves) : Respiration sifflante soudaine et douleur ou serrement dans la poitrine; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, enflure ou réaction anaphylactique/choc.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Méningite aseptique (inflammation de la couche protectrice du cerveau non causée par une infection) : Maux de tête, raideur de la nuque, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience.		✓	
Problèmes de sang (faible nombre de globules rouges et/ou blancs ou de plaquettes) : Sensation de fatigue ou de faiblesse, pâleur de la peau, ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude lors d'une blessure, fièvre, frissons.		✓	
Insuffisance cardiaque congestive (incapacité du cœur à pomper le sang aussi efficacement qu'il le devrait) : Essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, diminution de la capacité de fournir un effort.			✓
Cystite (infection de la vessie) : Besoin accru d'uriner, douleur au bassin ou dans le bas du dos, mictions fréquentes durant la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure ou de douleur lors de la miction.		✓	
Dépression (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, diminution de la libido et idées de mort ou pensées suicidaires.		✓	
Problèmes/troubles rénaux (y compris l'insuffisance rénale) : Nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, sécheresse cutanée, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (due à la rétention liquidienne), perte d'appétit, modifications de l'état mental (sommolence, confusion, coma).		✓	
Problèmes hépatiques (comprenant		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
l'hépatite, l'insuffisance hépatique et la cholestase) : Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (ictère), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite de la poitrine, nausées ou vomissements, urine plus foncée que d'habitude, fatigue inhabituelle.			
Problèmes pulmonaires, asthme : Essoufflement accru, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux et oppression thoracique, fréquence cardiaque irrégulière.			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : Sensation de pression ou de douleur constrictive entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau froide et moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et possibilité de fréquence cardiaque irrégulière.			✓
Accident vasculaire cérébral (hémorragie ou formation d'un caillot sanguin dans le cerveau) : Engourdissement, faiblesse ou picotement soudains au niveau du visage, du bras ou de la jambe, se manifestant en particulier d'un seul côté du corps, mal de tête soudain, vue floue, difficulté à avaler ou à parler ou léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, problème de compréhension, difficulté à marcher et perte de l'équilibre.			✓
Acouphène (problèmes auditifs) : Sensation auditive comprenant tintement, bourdonnement, cliquetis et sifflement; perte auditive.		✓	
Vertige (étourdissement donnant la sensation que tout tourne autour de soi, sensation de tête légère)		✓	
RARE			
Réactions cutanées graves : Fièvre, éruption cutanée grave, enflure des			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
ganglions lymphatiques, sensation grippale, cloques et peau qui pèle – peut débuter dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager à d'autres parties du corps –, enflure du visage et/ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, diminution de la fréquence des mictions, diminution de la quantité d'urine ou urine foncée, urticaire, peau érythémateuse ou sèche et prurigineuse, taches rouges ou violacées sur la peau.			

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez ce médicament entre 15 °C et 30 °C.

Ne gardez pas de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin; rappez-les plutôt à votre professionnel de la santé.

Comme tout autre médicament, rangez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de MÉDICAMENT :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée.

Dernière révision : 20 janvier 2022