

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAPO-TIAPROFENIC

Comprimés d'acide tiaprofénique

Comprimés à 200 mg et à 300 mg, destinés à la voie orale

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
Canada M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
14 octobre 1994

Date de révision :
21 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275189

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	2023-11
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Grossesse	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané, Réactions cutanées graves	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse	2023-11

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 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.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Cas particuliers	17
7.1.1 Grossesse	17
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.3 Enfants	19

7.1.4	Personnes âgées.....	19
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	19
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	19
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	19
8.4	Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	21
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
9.4	Interactions médicament-médicament	22
9.5	Interactions médicament-aliments.....	27
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	27
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
10.1	Mode d'action	28
10.2	Pharmacodynamie.....	28
10.3	Pharmacocinétique.....	28
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	30
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
14	ESSAIS CLINIQUES.....	31
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	31
15	MICROBIOLOGIE.....	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	35
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-TIAPROFENIC (acide tiaprofénique) est indiqué pour :

- le soulagement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose (arthropathie dégénérative).

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.

Chez les patients présentant un risque accru de complications cardiovasculaires ou gastro-intestinales, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT l'utilisation des AINS, devraient être envisagées en première intention (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

APO-TIAPROFENIC ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible afin de réduire au minimum le risque potentiel d'effets indésirables cardiovasculaires ou digestifs (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

APO-TIAPROFENIC est un AINS et n'a par conséquent PAS d'effet sur la maladie ni sur son évolution.

APO-TIAPROFENIC, en tant qu'AINS, n'a pour effet que de soulager les symptômes et de réduire l'inflammation tant que le patient continue de le prendre.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Après examen des données soumises à Santé Canada, il appert que l'innocuité et l'efficacité d'acide tiaprofénique 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) : Les données d'essais cliniques et de pharmacovigilance portent à croire que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences sur le plan de l'innocuité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-TIAPROFENIC est contre-indiqué dans les cas suivants :

- dans le contexte périopératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien que acide tiaprofénique n'ait PAS fait l'objet d'études chez des patients ayant subi une telle intervention, l'emploi d'un autre AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 étudié dans ce contexte s'est traduit par une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires ou thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie chirurgicale et de complications touchant la plaie sternale.
- 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).
- chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé
- chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave non maîtrisée
- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à tout autre ingrédient, médicinal ou non, contenu dans la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)
- en cas d'antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. la survenue d'un syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypose nasale, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez des sujets qui présentaient les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus. Les personnes correspondant à ce profil sont exposées à un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable. Il faut toujours garder à l'esprit la possibilité de réaction croisée entre les divers AINS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sensibilité/résistance – Réactions anaphylactoïdes](#)).
- en présence d'un ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal en poussée évolutive ou d'une hémorragie gastro-intestinale évolutive.
- en présence d'une hémorragie vasculaire cérébrale ou d'autres troubles hémorragiques
- en présence d'une maladie intestinale inflammatoire
- en présence d'une dysfonction hépatique grave ou d'une hépatopathie évolutive
- en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/sec) ou d'une néphropathie qui s'aggrave (la surveillance s'impose chez les sujets qui présentent une atteinte rénale de gravité moindre en raison du risque de détérioration de leur fonction rénale lorsqu'ils prennent des AINS) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#))
- en cas d'hyperkaliémie avérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique](#))
- chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Risque de manifestation cardiovasculaire indésirable : cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) :**

APO-TIAPROFENIC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée 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. Ce risque peut augmenter avec la durée du traitement. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque accru.

APO-TIAPROFENIC doit être prescrit avec prudence aux patients atteints d'une cardiopathie ischémique (comprenant, SANS s'y limiter : infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine de poitrine), d'une maladie vasculaire cérébrale (comprenant, SANS s'y limiter : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire) et/ou d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA).

Comme les autres AINS, APO-TIAPROFENIC peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose faisant intervenir un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'élévation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique](#).

Étant donné que les essais cliniques à répartition aléatoire sur APO-TIAPROFENIC 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 – Appareil cardiovasculaire](#).

- **Risque de manifestations gastro-intestinales :**

Comme les autres AINS, APO-TIAPROFENIC est associé à une fréquence accrue de manifestations gastro-intestinales indésirables (telles les ulcérations, les perforations et les obstructions gastroduodénales et les hémorragies gastro-intestinales). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#).

- **Risque durant la grossesse :**

Il faut se montrer prudent si l'on prescrit APO-TIAPROFENIC au cours du premier trimestre ou du deuxième trimestre de la grossesse. À partir d'environ 20 semaines de

grossesse, la prise d'un AINS peut causer un dysfonctionnement rénal menant à l'oligoamnios chez le fœtus, ainsi qu'un dysfonctionnement rénal ou une insuffisance rénale chez le nouveau-né (voir [7.1.1 Grossesse](#)). L'utilisation d'APO-TIAPROFENIC 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

APO-TIAPROFENIC ne doit être utilisé qu'à la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible. Voir [1 INDICATIONS](#)

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Polyarthrite rhumatoïde : Habituellement, la dose initiale est la même que la dose d'entretien, soit 600 mg par jour en trois doses fractionnées. Chez certains patients, 300 mg deux fois par jour peuvent être suffisants. La dose quotidienne maximale est de 600 mg.

Arthrose : Habituellement, la dose initiale est la même que la dose d'entretien, soit 600 mg par jour en deux ou trois doses fractionnées. Dans de rares cas, l'administration d'une dose d'entretien de 300 mg par jour en doses fractionnées pourra faire l'affaire. La dose quotidienne maximale est de 600 mg.

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)

Personnes âgées (> 65 ans) : Chez les sujets âgés, fragiles et affaiblis, on doit réduire la posologie à la plus faible dose permettant de maîtriser les symptômes, et ajuster celle-ci au besoin. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#)

Insuffisance rénale : Il faut envisager de réduire la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. APO-TIAPROFENIC est contre-indiqué en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/sec) ou d'une néphropathie qui s'aggrave (la surveillance s'impose chez les sujets qui présentent une atteinte rénale de gravité moindre en raison du risque de détérioration de leur fonction rénale lorsqu'ils prennent des AINS). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)

Insuffisance hépatique : Il faut envisager de réduire la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. APO-TIAPROFENIC est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave ou d'une hépatopathie évolutive. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)

4.4 Administration

APO-TIAPROFENIC doit être administré avec des aliments.

4.5 Dose oubliée

Il faut informer le patient que s'il oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Il faut aviser les patients de ne pas prendre deux doses à la fois.

5 SURDOSAGE

Aucun compte rendu n'a jusqu'à présent fait état de surdosage par l'acide tiaprofénique. Comme il n'existe pas d'antidote spécifique connu, les patients victimes d'un surdosage doivent être surveillés de près et un traitement de soutien symptomatique doit leur être administré.

Pour traiter une surdose présumée, 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 posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 200 mg et de 300 mg	Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, et stéarate de magnésium.

Description

APO-TIAPROFENIC à 200 mg :

Chaque comprimé rond, blanc, pelliculé, biconvexe, biseauté et gravé "APO" sur "200" sur une face contient 200 mg d'acide tiaprofénique.

Disponible en flacons de 100 et 250, en paquets de doses unitaires de 100 (10x 10), 620 (cartes de soins de 20 x 31) et 700 (cartes de soins de 20 x 35).

APO-TIAPROFENIC à 300 mg :

Chaque comprimé rond, blanc, pelliculé, biconvexe, biseauté et gravé "APO" sur "300" sur une face contient 300 mg d'acide tiaprofénique.

Disponible en flacons de 100 et 500, en paquets de doses unitaires de 100 (10 x 10), 620 (cartes de soins de 20 x 31) et 700 (cartes de soins de 20 x 35).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

Les patients fragiles ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets indésirables; par conséquent, une attention particulière devrait être apportée au traitement de cette population.

Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestations indésirables, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte 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.

APO-TIAPROFENIC n'est PAS recommandé en association avec d'autres AINS, à l'exception de l'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence d'effet synergique bénéfique démontré résultant d'une telle association et du risque additionnel de manifestations indésirables que celle-ci comporte (voir [9.4 Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique \[AAS\] ou autres AINS](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardiovasculaire

APO-TIAPROFENIC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS augmente le risque de survenue de manifestations cardiovasculaires indésirables (tels un infarctus du myocarde, un AVC ou des épisodes thrombotiques) pouvant être mortelles. Le risque peut s'accroître avec la durée du traitement. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque accru.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit APO-TIAPROFENIC à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire

cérébrale ou de néphropathie, tels que ceux qui sont mentionnés ci-après (liste NON exhaustive) :

- Hypertension
- Dyslipidémie / Hyperlipidémie
- Diabète
- Insuffisance cardiaque (classe I de la NYHA)
- Coronaropathie (athérosclérose)
- Artériopathie périphérique
- Tabagisme
- Clairance de la créatinine < 60 mL/min (ou 1 mL/s)

L'emploi d'un AINS tel qu'APO-TIAPROFENIC peut provoquer de l'hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, ce qui peut, dans un cas comme dans l'autre, augmenter le risque cardiovasculaire tel qu'il est décrit ci-dessus. Par conséquent, on doit mesurer régulièrement la tension artérielle des patients. Il faut envisager de mettre fin au traitement par APO-TIAPROFENIC si celui-ci entraîne l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension.

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

Chez les patients qui présentent un risque élevé de manifestation indésirable cardiovasculaire, d'autres stratégies de prise en charge QUI EXCLUENT l'utilisation des AINS devraient être envisagées en première intention. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestation cardiovasculaire indésirable, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.**

Système endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes : APO-TIAPROFENIC n'est PAS un substitut des corticostéroïdes et il ne traite PAS l'insuffisance corticosurrénale. Le sevrage brusque des corticostéroïdes peut exacerber les manifestations d'une maladie répondant à la corticothérapie. Si on doit interrompre la corticothérapie chez un patient qui suit un traitement de longue durée, on doit prendre soin d'en diminuer graduellement la dose. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Appareil digestif

Il existe un risque continu de manifestations toxiques digestives graves (parfois mortelles), comme des ulcérations, de l'inflammation, des perforations, des obstructions et des hémorragies gastroduodénales annoncées ou non par des symptômes avant-coureurs, chez les patients traités par des AINS, y compris acide tiaprofénique. Des troubles digestifs bénins, comme de la dyspepsie, sont courants et peuvent également se manifester en tout temps. Les professionnels de la santé doivent donc être vigilants à l'égard des ulcérations et des

saignements chez les patients traités par acide tiaprofénique, même si ces personnes n'ont pas d'antécédents de symptomatologie digestive. La plupart des cas de mortalité rapportés spontanément à la suite de manifestations digestives sont survenus chez des sujets âgés ou affaiblis; par conséquent, une attention particulière devrait être apportée au traitement de cette population. **Pour réduire au minimum le risque potentiel de manifestation digestive grave, on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.** 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](#)).

On doit informer les patients des signes et des symptômes d'une réaction toxique digestive grave et leur indiquer de cesser de prendre APO-TIAPROFENIC et de consulter immédiatement un médecin s'ils en observent l'apparition. La pertinence d'une surveillance périodique par des épreuves de laboratoire n'a PAS été démontrée, pas plus qu'elle n'a fait l'objet d'une évaluation appropriée. La plupart des patients éprouvant un effet indésirable grave touchant le tube digestif supérieur en cours de traitement ne présentent pas de symptômes. On a établi qu'environ 1 % des patients traités par les AINS durant 3 à 6 mois et environ 2 à 4 % de ceux traités durant 1 an subissent des ulcères, des hémorragies macroscopiques ou des perforations du tube digestif supérieur attribuables aux AINS. Cette tendance se maintient avec la poursuite du traitement; la probabilité de manifestation digestive grave augmente donc avec la durée du traitement. Néanmoins, le traitement de courte durée n'est pas pour autant dénué de risque.

On doit faire preuve de prudence en prescrivant APO-TIAPROFENIC à des patients qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'hémorragies digestives. Les études ont en effet montré que, s'ils prennent des AINS, ces patients sont exposés à un risque d'hémorragie digestive plus de 10 fois supérieur à celui des patients qui n'ont ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie digestives, mentionnons également une infection à *Helicobacter pylori*, le vieillissement, un traitement prolongé par un AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général et l'emploi concomitant d'un médicament appartenant à l'une des classes suivantes :

- Anticoagulants (p. ex., la warfarine)
- Antiplaquettaires (p. ex., l'AAS, le clopidogrel)
- Corticostéroïdes pour administration orale (p. ex., la prednisone)
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline)

Appareil génito-urinaire

Certains AINS peuvent causer des signes ou des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent se manifester à tout moment du traitement. Si de tels symptômes se manifestent et ne s'expliquent pas autrement, on doit interrompre le traitement par APO-TIAPROFENIC afin de vérifier si les symptômes disparaissent avant de procéder à des examens urologiques ou à un

traitement.

Système sanguin et lymphatique

Les AINS qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines perturbent la fonction plaquettaire à des degrés variables. Par conséquent, les patients vulnérables aux effets d'une telle action – p. ex., les patients qui prennent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie ou d'un trouble de la fonction plaquettaire doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent APO-TIAPROFENIC.

Anticoagulants : De nombreuses études ont montré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragies. L'administration concomitante d'APO-TIAPROFENIC et de warfarine commande une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

En dépit de la surveillance du RIN en vue de le maintenir dans un intervalle de valeurs thérapeutiques, il est possible que les saignements augmentent.

Effets antiplaquettaires : Les AINS inhibent l'agrégation des plaquettes et il a été démontré qu'ils prolongent la durée du temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction plaquettaire est réversible; cet effet est aussi quantitativement moins important ou de moindre durée.

L'efficacité d'APO-TIAPROFENIC et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'a pas été démontrée; par conséquent, ils NE DOIVENT PAS être substitués à l'AAS ni à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex., l'AAS) NE DOIVENT PAS être interrompus. Certaines données indiquent que l'emploi d'un AINS en concomitance avec l'AAS peut considérablement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS. Voir [9 Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique \(AAS\) ou autres AINS](#).

La prise concomitante d'APO-TIAPROFENIC et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération et d'autres complications gastro-intestinales.

Dyscrasies sanguines : Bien que rares, les dyscrasies sanguines (telles que neutropénie, leucopénie, thrombopénie, anémie aplasique et agranulocytose) associées à un traitement par les AINS risquent d'avoir de graves conséquences.

Les patients traités par des AINS, y compris APO-TIAPROFENIC peuvent faire de l'anémie. Les facteurs en cause peuvent être une rétention hydrique, un saignement digestif ou un effet sur l'érythropoïèse qui n'est pas encore parfaitement compris.

On doit vérifier régulièrement l'hémoglobininémie et l'hématocrite des patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris APO-TIAPROFENIC, au moindre signe ou

symptôme d'anémie ou de perte sanguine.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Des augmentations à la limite de la normale peuvent se produire dans les résultats d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) chez environ 15 % des patients traités par un AINS. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires durant le cours du traitement.

Le patient qui présente des symptômes ou des signes d'insuffisance hépatique, ou dont les épreuves révèlent des anomalies, devra être suivi étroitement afin de dépister toute réaction hépatique plus grave qui pourrait survenir durant le traitement par ce médicament. De graves réactions hépatiques, comprenant la jaunisse et certains cas d'hépatite, de nécrose et d'insuffisance hépatiques, dont certains mortels, ont été signalés avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, on devra cesser le traitement par APO-TIAPROFENIC si les anomalies des résultats des épreuves hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et des symptômes évocateurs d'une hépatopathie (p. ex., ictère) se déclarent, ou encore, en cas de manifestations générales (p. ex., éosinophilie associée à une éruption cutanée, etc.).

S'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'une altération de la fonction hépatique, le traitement devra être administré sous étroite surveillance.

Système immunitaire

Comme les autres AINS, APO-TIAPROFENIC peut masquer les signes habituels d'infection.

Méningite aseptique : On a observé, dans de rares cas et avec certains AINS, des symptômes de méningite aseptique (raideur cervicale, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation). Les patients qui sont atteints d'une maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) semblent prédisposés à cette réaction. Le professionnel de la santé doit donc être particulièrement vigilant quant à la possibilité d'une telle complication chez ces patients.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Appareil cardiovasculaire : On doit mesurer régulièrement la tension artérielle des patients qui suivent un traitement de longue durée par APO-TIAPROFENIC.

Système sanguin et lymphatique : On doit vérifier l'hémoglobininémie, l'hématocrite ainsi que la numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes des patients qui suivent un traitement de longue durée par APO-TIAPROFENIC. De plus, l'administration concomitante d'APO-TIAPROFENIC et de warfarine commande donc une étroite surveillance du rapport international normalisé (RIN).

Fonction hépatique : Il faut mesurer régulièrement les taux de transaminases et de bilirubine durant le traitement par APO-TIAPROFENIC.

Fonction visuelle : Des examens ophtalmologiques périodiques réguliers doivent être effectués chez les patients qui reçoivent APO-TIAPROFENIC pendant une période prolongée.

Fonction rénale : Il faut vérifier la créatininémie, la clairance de la créatine et l'urée sérique des patients durant le traitement par APO-TIAPROFENIC. Il faut procéder au dosage périodique des électrolytes, dont le potassium sérique.

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

L'utilisation d'APO-TIAPROFENIC est contre-indiquée durant le troisième trimestre de la grossesse.

Système nerveux

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vue brouillée, des vertiges, des acouphènes, une perte d'audition, de l'insomnie ou des symptômes de dépression lors d'un traitement par un AINS comme l'acide tiaprofénique. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence dans la conduite d'activités exigeant de la vigilance.

Fonction visuelle

On a signalé des cas de vue brouillée ou de baisse de l'acuité visuelle chez les patients traités par des AINS. Le traitement doit être interrompu si de tels symptômes apparaissent et un examen ophtalmologique doit être effectué. Tout patient traité par l'acide tiaprofénique pendant une période prolongée devrait passer régulièrement des examens ophtalmologiques.

Considérations périopératoires

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS – Contexte périopératoire d'un pontage aortocoronarien](#)

Fonctions mentale et psychique

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux](#).

Fonction rénale

Chez l'animal, l'administration d'AINS pendant une période prolongée s'est accompagnée d'une nécrose médullaire rénale et d'autres lésions rénales. Chez l'être humain, on a signalé des manifestations telles qu'une néphrite interstitielle aiguë, une hématurie, une protéinurie légère ainsi que des cas isolés de syndrome néphrotique.

Une insuffisance rénale liée aux AINS peut survenir chez les patients qui présentent des états précurseurs d'une affection rénale menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Dans ces situations, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation rénale et de la filtration glomérulaire (FG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction de la synthèse des prostaglandines qui se traduit par 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 sont atteints 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 chez les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables, il peut se produire une décompensation de la fonction rénale pendant les périodes où l'organisme subit un 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 faire preuve de prudence quand on amorce un traitement par un AINS, tel que l'acide tiaprofénique, chez des patients gravement déshydratés. On recommande de rétablir l'hydratation du patient avant d'amorcer le traitement. La prudence est également recommandée en présence d'une affection rénale préexistante.

Néphropathie au stade avancé : (Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Équilibre hydro-électrolytique : L'utilisation des AINS tels qu'APO-TIAPROFENIC peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose, ce qui peut provoquer une rétention hydrique et un œdème pouvant conduire à une élévation de la tension artérielle et à une exacerbation de l'insuffisance cardiaque. La prudence est donc de rigueur quand on administre APO-TIAPROFENIC chez les personnes en insuffisance cardiaque, les hypertendus, les patients dont la fonction cardiaque est déficiente, les sujets âgés et ceux atteints de toute autre affection prédisposant à la rétention hydrique (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)).

Le traitement par les AINS, y compris APO-TIAPROFENIC, comporte un risque d'hyperkaliémie, surtout chez les sujets atteints d'affections telles que le diabète sucré ou l'insuffisance rénale,

de même que chez les patients âgés ou qui reçoivent un traitement concomitant par les adrénolytiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, la cyclosporine ou certains diurétiques.

On recommande donc des dosages périodiques des électrolytes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

Comme avec tout autre médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclo-oxygénase/des prostaglandines, l'acide tiaprofénique peut altérer la fertilité et n'est pas recommandé chez les femmes qui tentent de concevoir. Par conséquent, on doit envisager l'interruption du traitement par APO-TIAPROFENIC chez les femmes ayant des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'une évaluation pour infertilité.

Appareil respiratoire

Bien que rares, les réactions asthmatiques à l'AAS sont un indice très important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Elles surviennent plus fréquemment chez les patients asthmatiques présentant une polypose nasale.

Sensibilité/résistance

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

Intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS) : On ne doit PAS administrer l'acide tiaprofénique aux patients qui présentent le syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypose nasale, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème angioneurotique, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez des sujets qui présentaient les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus. Les personnes correspondant à ce profil sont exposées à un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

Appareil cutané

Réactions cutanées graves : L'utilisation de certains AINS, comme APO-TIAPROFENIC, 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 d'APO-TIAPROFENIC 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 [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 APO-TIAPROFENIC au cours du premier et du deuxième trimestre 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 petite 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 d'APO-TIAPROFENIC 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

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Après examen des données soumises à Santé Canada, il appert que l'innocuité et l'efficacité d'acide tiaprofénique 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 (groupe d'âge auquel correspondent les expressions *personnes âgées*, *patients âgés* ou *sujets âgés* utilisées dans le présent document) et les patients fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter divers effets indésirables causés par les AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles surviennent au sein de cette population. Les patients âgés sont en outre plus vulnérables aux lésions du bas œsophage, y compris les ulcères et les hémorragies. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement à une dose plus faible que la dose habituellement recommandée et ajuster la posologie au besoin, tout en exerçant une surveillance attentive du patient.

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. Des décès ont été constatés à l'occasion, en particulier chez les personnes âgées.

Comme tous les médicaments de cette classe, la fréquence et la gravité des effets indésirables dépend de plusieurs facteurs : la dose du médicament et la durée du traitement; l'âge, le sexe et la condition physique du patient; et les maladies concomitantes ou les facteurs de risque individuels.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les effets secondaires suivants ont été observés dans une population de 1361 patients ayant reçu de l'acide tiaprofénique dans le cadre de divers essais cliniques.

Tableau 2

	Fréquence (%)	
	Essai à court terme (≤ 8 semaines)	Essai à long terme (3 – 36 mois)
<u>Appareil digestif (16 %)</u>		
Indigestion	3,1	13,5
Nausées	5,8	8,2
Brûlures d'estomac	3,3	6,0
Douleur épigastrique	2,5	5,3
Vomissements	1,1	4,1
Douleur abdominale	2,4	3,1
Constipation	2,9	2,7
Flatulence	1,5	2,2
Diarrhée	2,9	2,2
Moins de 1 %		
Entérocolite	0,4	0,2
Méléna	0,4	0,0

De rares cas d'ulcération gastrique ou duodénale ont été signalés, mais aucun n'a été observé dans cette série de patients.

Tableau 3

<u>Système nerveux central (6,2 %)</u>		
Étourdissements	2,4	3,9
Somnolence	0,4	3,1
Céphalée	2,9	3,4
Dépression	0,8	1,9
Moins de 1 % (0,2 % – 0,7 %)		
Désorientation, acouphène, insomnie, anxiété, fatigue/faiblesse		
<u>Réactions cutanées (2,1 %)</u>		
Éruptions cutanées, érythème, prurit	1,7	7,2
Moins de 1 % (0,2 % – 0,8 %)		
Xérodermie, onycholyse		
<u>Appareil cardiovasculaire (1,1 %)</u>		

Bouffées vasomotrices	1,0	1,4
Moins de 1 % (0,3 % – 0,5 %)		
Douleur thoracique, angine, contusions		
Fonction rénale (1,1 %)		
Œdème	1,2	1,9
Moins de 1 % (0,1 % – 0,5 %)		
Incontinence, polyurie, oligurie		
Fonction hépatique (< 1 %)		
(Voir Épreuves de laboratoire et tolérance biochimique)		
Effets divers (2,2 %)		
Xérostomie/sécheresse de la langue, stomatite	1,1	2,4
Épistaxis	0,1	1,4

Moins de 1 % (0,1 % – 0,5 %)

Démangeaison oculaire/conjonctivite/rougeur oculaire, ulcération mineure des yeux, vue brouillée, anorexie, gain pondéral, crampes, dyspnée, saignements intermenstruels/tachetures vaginales, paresthésie des doigts, éternuements, transpiration.

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

Épreuves de laboratoire et tolérance biochimique

Diminution de l'hématocrite et de l'hémoglobine combinées : 2,8 % des patients. Diminution de l'hémoglobine : 2,8 % des patients. Hausse de la numération leucocytaire : 0,6 % ; diminution : 0,3 %.

Hausse de la GTT et de l'ASAT (SGOT) : < 1 %. Augmentation de la phosphatase alcaline chez les patients qui avaient un taux normal au départ : < 1 %. Chez les patients chez qui il était élevé au départ, le taux de phosphatase alcaline est demeuré tel quel ou a augmenté.

Augmentation de l'azote uréique du sang : 2,5 % de tous les patients (11,8 % chez les patients âgés). Augmentation de l'azote uréique du sang et de la créatinine : 0,4 % des patients.

Hyperkaliémie : 2,4 % des patients.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Troubles gastro-intestinaux : troubles du transit intestinal, ulcère, perforation, saignements gastro-intestinaux manifestes ou occultes causant une anémie.

Réactions cutanéomuqueuses : purpura, urticaire, très rarement : érythème polymorphe et éruptions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson syndrome ou, exceptionnellement, nécrolyse épidermique toxique); très rarement : réactions de photosensibilité.

Réactions d'hypersensibilité : crises d'asthme, particulièrement chez les sujets qui sont allergiques à l'aspirine et à d'autres AINS, œdème angioneurotique, choc anaphylactique.

Troubles hématologiques : thrombocytopénie, prolongation du temps de saignement.

Troubles urinaires : symptômes urinaires (douleurs vésicales, dysurie et mictions fréquentes), hématurie ou cystite. Lorsque le traitement par l'acide tiaprofénique est poursuivi pendant plusieurs mois après l'apparition des symptômes urinaires, des changements de nature inflammatoire dans les voies urinaires, parfois graves, ont été observés, et quelques patients ont dû subir des interventions chirurgicales. Par conséquent, il faut cesser immédiatement le traitement par l'acide tiaprofénique en cas de symptômes urinaires. Après l'arrêt du traitement, il faut obtenir un rétablissement complet & (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

Troubles du système nerveux : vertiges, acouphènes, tremblements.

Troubles rénaux : rétention hydrosodée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)). Comme c'est le cas avec les autres AINS, l'utilisation de l'acide tiaprofénique a été associée à des cas de néphrite interstitielle.

Troubles hépatiques : anomalies de la fonction hépatique.

Autres : œdème palpébral, palpitations.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Acide tiaprofénique se lie abondamment à l'albumine sérique (98 %), aussi peut-il interagir avec les anticoagulants, les sulfonurées, les agents hypoglycémisants, les sulfamides, la phénytoïne, le lithium et certains agents chimiothérapeutiques, comme le méthotrexate. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont utilisés en concomitance.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 4 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS	EC	<ul style="list-style-type: none"> L'emploi concomitant d'APO-TIAPROFENIC et d'autres AINS (tels l'AAS et l'ibuprofène) n'augmente pas l'effet thérapeutique par rapport à l'emploi d'un seul AINS. L'emploi concomitant d'APO-TIAPROFENIC et d'AAS (telle l'aspirine) a été associé à une incidence nettement accrue d'effets indésirables digestifs comparativement à l'utilisation d'un seul AINS. 	<ul style="list-style-type: none"> L'emploi concomitant d'APO-TIAPROFENIC et d'AAS ou d'autres AINS prescrits en tant qu'analgésiques n'est pas recommandé en raison du risque accru de saignement. Voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et bêtabloquants	T	<ul style="list-style-type: none"> Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA, des ARA et des bêtabloquants (y compris le propranolol). Chez les patients âgés ou présentant une hypovolémie (y compris ceux recevant un diurétique) ou une dysfonction rénale, l'administration concomitante d'un AINS et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'ARA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et, éventuellement, une insuffisance rénale aiguë et une hyperkaliémie. Ces effets sont habituellement réversibles. 	<ul style="list-style-type: none"> La tension artérielle et la fonction rénale (y compris le dosage des électrolytes) devraient donc être plus étroitement surveillées chez les patients recevant ces médicaments en concomitance, car il peut parfois survenir une hausse importante de la tension artérielle. Voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments liés à l'albumine	T	<ul style="list-style-type: none"> Acide tiaprofénique se lie abondamment à l'albumine sérique; il est donc théoriquement possible qu'il interagisse avec d'autres médicaments liés à l'albumine, tels que les anticoagulants coumariniques, la warfarine, les sulfamides ou les sulfonyles, les hydantoïnes, d'autres AINS et l'AAS. 	<ul style="list-style-type: none"> Il faut surveiller attentivement le patient et ajuster la dose au besoin.
Anticoagulants	EC	<ul style="list-style-type: none"> L'acide tiaprofénique et les anticoagulants comme la warfarine ont un effet synergique sur les saignements. L'emploi concomitant d'AINS, comme l'acide tiaprofénique, et d'anticoagulants augmente le risque de saignement grave comparativement à l'emploi de l'un ou l'autre de ces médicaments seuls. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller l'effet anticoagulant/le RIN, et ajuster la posologie de la warfarine, au besoin. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique.
Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS)	EC	<ul style="list-style-type: none"> L'association d'un antiplaquettaire avec un AINS, tel que l'acide tiaprofénique, comporte un risque accru d'hémorragie lié à l'inhibition de la fonction plaquettaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les patients en vue de déceler tout signe d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine et tacrolimus	T	<ul style="list-style-type: none"> L'inhibition de l'activité des prostaglandines rénales par les AINS peut accroître l'effet néphrotoxique de la cyclosporine et du tacrolimus. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller l'état des patients pour apporter tout ajustement posologique nécessaire. Surveiller l'état des patients pour déceler tout signe de détérioration de la fonction rénale ou d'hypertension.
Cholestyramine	s.o.	<ul style="list-style-type: none"> L'administration concomitante de cholestyramine peut réduire l'absorption de l'acide tiaprofénique et, de ce fait, la concentration sérique de ce dernier, ce qui peut en diminuer l'efficacité. 	<ul style="list-style-type: none"> L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Digoxine	É	<ul style="list-style-type: none"> L'administration concomitante d'acide tiaprofénique et de digoxine peut réduire le taux d'excrétion de la digoxine, ce qui peut en augmenter la concentration sérique et le risque d'intoxication digitalique. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller le taux de digoxine sérique.
Diurétiques	EC	<ul style="list-style-type: none"> Les essais cliniques, de même que les données de pharmacovigilance, indiquent que les AINS peuvent diminuer les effets des diurétiques. Ce phénomène est attribuable à l'inhibition par les AINS de la synthèse des prostaglandines rénales. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les patients pour déceler tout signe d'altération de la fonction rénale et vérifier l'efficacité du diurétique, y compris son effet antihypertenseur.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Glucocorticostéroïdes	EC	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables digestifs, comme l'ulcération et les hémorragies, particulièrement chez les patients âgés (> 65 ans). 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller l'état des patients, surtout s'ils ont plus de 65 ans, pour déceler tout signe d'hémorragie. Voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif.
Lithium	EC	<ul style="list-style-type: none"> Les AINS ont entraîné l'augmentation de la concentration plasmatique de lithium et une réduction de la clairance rénale de celui-ci. Ce phénomène est attribuable à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller la concentration plasmatique du lithium au moment de l'instauration ou de la cessation d'un traitement par un AINS.
Méthotrexate	s.o.	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut accroître le risque d'effets toxiques du méthotrexate (p. ex., neutropénie, thrombopénie, dysfonction rénale). 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les patients en vue de déceler tout signe d'effet toxique du méthotrexate.
Hypoglycémiant oraux		<ul style="list-style-type: none"> Des cas d'inhibition du métabolisme des sulfonylurées, de prolongation de la demi-vie et d'augmentation du risque d'hypoglycémie ont été signalés. 	<ul style="list-style-type: none"> Il faut surveiller attentivement le patient et ajuster la dose au besoin.
Pemetrexed	EC	<ul style="list-style-type: none"> L'emploi concomitant de pemetrexed peut réduire le taux d'excrétion du pemetrexed, ce qui peut accroître la concentration sérique de ce dernier et, de 	<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, surveiller les signes de myélodépression, et de toxicité rénale et gastro-intestinale.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		ce fait, augmenter le risque de myélodépression et de toxicité rénale et gastro-intestinale associées au pemetrexed.	
Probénécide	EC	<ul style="list-style-type: none"> L'emploi concomitant probénécide peut réduire le taux d'excrétion de l'acide tiaprofénique, ce qui peut accroître la concentration sérique de ce dernier. 	<ul style="list-style-type: none"> Il faut surveiller le patient et ajuster la dose au besoin.
Antibactériens de la famille des quinolones	É	<ul style="list-style-type: none"> On a rapporté des cas isolés de convulsions qui pourraient être attribuables à l'emploi concomitant de quinolones et d'AINS. 	<ul style="list-style-type: none"> Il faut surveiller le patient et ajuster la dose au besoin.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	É	<ul style="list-style-type: none"> La libération de la sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut accroître le risque d'ulcération et de saignements gastro-intestinaux. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les patients en vue de déceler tout signe d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif.

Légende : C = Étude de cas ; CT = Essai clinique ; T = Théorique ; GI = Gastro-intestinal ; CV = Cardiovasculaire ; INR = Rapport international normalisé ; AAS = Acide acétylsalicylique ; AINS = Anti-inflammatoire non stéroïdien ; ECA = Enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA = Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ; IR = Insuffisance rénale ;

9.5 Interactions médicament-aliments

La prise concomitante d'aliments peut ralentir l'absorption de l'acide tiaprofénique.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Dérivé de l'acide propionique, APO-TIAPROFENIC (acide tiaprofénique) est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques. On ignore le mécanisme exact par lequel il exerce son action anti-inflammatoire et son action analgésique, mais on sait qu'il inhibe la prostaglandine-synthétase, ce qui pourrait être à l'origine de la réduction de l'inflammation et de la douleur. L'effet thérapeutique de l'acide tiaprofénique ne résulte pas de la stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien.

10.2 Pharmacodynamie

L'acide tiaprofénique ne réduit pas la biosynthèse des protéoglycans et ne perturbe pas la différenciation des protéoglycans sécrétés dans différents modèles expérimentaux de cartilage et des cultures de chondrocytes humains. La dégradation des agrégats de protéoglycans a également été inhibée. Les résultats de ces essais in vitro donnent à penser que l'acide tiaprofénique a un effet positif sur le cartilage articulaire. La portée clinique de ces observations reste cependant à déterminer.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'acide tiaprofénique est rapidement absorbé dans l'estomac et le duodénum après administration orale, les concentrations sériques maximales étant atteintes en l'espace de 30 à 90 minutes. La nourriture retarde l'absorption et prolonge de 10 % le temps nécessaire à l'atteinte des concentrations plasmatiques de pointe. L'acide tiaprofénique se lie aux protéines dans une proportion d'environ 98 %. La demi-vie plasmatique observée après administration d'une dose unique de 200 mg est d'environ 2 heures.

Élimination

L'acide tiaprofénique est éliminé principalement dans l'urine; 50 % s'y retrouve tel quel et deux métabolites inactifs (II & III) l'accompagnent, à hauteur d'environ 10 %.

L'administration chronique de doses de 200 mg trois fois par jour montre que le produit est éliminé rapidement et qu'il ne s'accumule pas dans l'organisme. L'état d'équilibre est atteint après un jour de traitement et moins de 24 heures après l'administration de la dernière dose, les concentrations plasmatiques sont presque nulles.

Le t_{max} plasmatique moyen a été évalué chez deux groupes de patients arthritiques traités pendant 7 jours ou plus par l'administration de doses de 200 mg 3 f.p.j. ou de 300 mg 2 f.p.j. Dans le cas de la première dose, le t_{max} a été de 78 minutes, et dans le second cas, de 50 minutes. Dans le liquide synovial, le t_{max} moyen a été d'environ 4 heures avec les deux doses. Après administration d'une dose de 200 mg, les concentrations maximales sériques et synoviales ont atteint respectivement 26 mcg/mL et 5 mcg/mL, et après l'administration d'une dose de 300 mg, 50 mcg/mL et 7,7 mcg/mL respectivement. Après 8 heures, les concentrations sériques étaient plus faibles que les concentrations synoviales, mais après 11 heures, les deux étaient sensiblement les mêmes.

Dans une autre étude, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont reçu de l'acide tiaprofénique à raison de 200 mg 3 f.p.j. pendant 7 jours. Une diminution des taux de PGE₂ synoviale inversement proportionnelle à l'augmentation des taux du médicament a été observée après la première dose et les taux sont demeurés bas après une semaine de traitement continu, ce qui signifie que l'acide tiaprofénique atteint son organe cible et demeure dans les articulations. Cette observation laisse également penser que la réduction de la production de PGE₂ constitue l'un des mécanismes d'action de l'acide tiaprofénique. La portée clinique du rapport entre les concentrations sériques et synoviales n'a cependant pas été établie.

Aucune différence n'a été observée entre la valeur des paramètres pharmacocinétiques (C_{max} , t_{max} , C_{9h} , ASC_{0-9h} , $t_{1/2}$) mesurée au départ et celle mesurée après 4, 8 et 12 semaines lors d'une étude pharmacocinétique menée chez des personnes âgées ayant reçu des doses d'acide tiaprofénique de 300 mg 2 f.p.j. pendant 3 mois, ce qui suggère que le médicament ne s'accumule pas dans l'organisme.

Administré aux doses thérapeutiques, l'acide tiaprofénique a causé moins de pertes de sang dans les fèces que l'AAS aux doses cliniques habituelles.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique l'acide tiaprofénique n'a pas été étudiée chez les enfants.

Insuffisance hépatique : Il faudra peut-être administrer une dose réduite d'acide tiaprofénique aux patients atteints d'une hépatopathie aiguë ou chronique, comparativement aux patients dont la fonction hépatique est normale.

Insuffisance rénale : L'acide tiaprofénique et ses métabolites étant éliminés principalement par le rein, ce médicament doit être utilisé avec extrême prudence chez les insuffisants rénaux. Les doses de l'acide tiaprofénique doivent en l'occurrence être plus faibles et les patients doivent être surveillés de près.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante entre 15 et 30 °C. Protéger contre la chaleur excessive, la lumière et l'humidité.

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

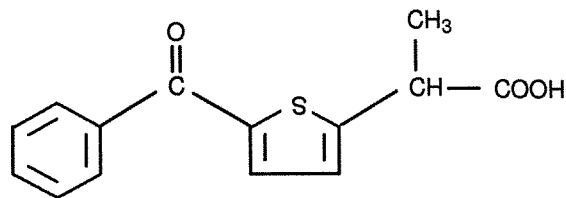
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Acide tiaprofénique

Nom chimique : acide alpha-(5-benzoyl-2-thiényl) propionique ou
acide 5-benzoyl-alpha-méthyl-2 thiophène acétique.

Formule moléculaire et Masse moléculaire : $C_{14}H_{12}O_3S$ et 260,3 g/mol



Propriétés physicochimiques : L'acide tiaprofénique est une poudre microcristalline blanche dont le point de fusion est d'environ 95°C. Il est facilement soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'acétone, mais peu soluble dans l'eau. Il est facilement soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'acétone, mais n'est que très peu soluble dans l'eau. Son pKa est d'environ 3,0.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'essais cliniques sur lesquelles repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, croisée, deux traitements, deux périodes, à dose unique (1 x 300 mg) d'APO-TIAPROFENIC (Apotex Inc.) et de SURGAM (Roussel Canada Inc.) a été menée chez des sujets masculins en bonne santé et à jeun. Un résumé des données des 19 sujets qui ont été inclus dans les analyses pharmacocinétiques et statistiques est présenté dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

d'acide tiaprofénique (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (mcg•h/mL)	70,7 72,6 (23,5)	71,9 72,6 (14,1)	98,8	90,0 – 108,3
ASC _I (mcg•h/mL)	72,8 74,7 (23,2)	73,8 74,6 (14,4)	99,0	90,5 – 108,2
C _{max} (mcg/mL)	25,7 28,0 (37,0)	26,7 28,0 (27,4)	96,9	76,6 – 122,7
T _{max} ³ (h)	1,25 (0,50 – 6,00)	1,25 (0,75 – 6,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	2,23 (35,1)	2,07 (37,3)		
¹ APO-TIAPROFENIC (acide tiaprofénique), comprimés, 300 mg (Apotex Inc.) ² SURGAM, (acide tiaprofénique), comprimés, 300 mg (Roussel Canada Inc.) ³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement. ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement				

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Pharmacologie et toxicologie comparatives non cliniques

Toxicité aiguë : DL₅₀ en mg/kg (IC₉₅ %).

Tableau 5 :

Espèce animale	Sexe	Voie d'administration			
		Orale	Sous-cutanée	Intrapéritonéale	Intraveineuse
Souris	Mâle	780 (684 – 889)	640 (595 – 688)	680 (523 – 884)	600 (567 – 633)
Souris	Femelle	600 (512 – 702)	640 (592 – 691)	670 (587 – 764)	640 (581 – 704)

Espèce animale	Sexe	Voie d'administration			
		Orale	Sous-cutanée	Intrapéritonéale	Intraveineuse
Rat	Mâle	253 (195 – 322)	230 (170 – 310)	253 (204 – 314)	370 (235 – 573)
Rat	Femelle	190 (148 – 244)	240 (169 – 312)	220 (166 – 280)	350 (218 – 560)
Lapin	Mâle	380 (287 – 501)	—	—	340 (279 – 415)

Les signes de toxicité observés chez la souris, le rat et le lapin comprennent la détresse respiratoire, la bradypnée, la cyanose, des convulsions, de l'excitabilité, la dépression, des tremblements, de l'incoordination motrice, des contorsions, la prostration, le ptosis et une perte pondérale. Ascites, péritonite, hypertrophie et congestion des ganglions mésentériques ont été mises en évidence à l'autopsie.

Toxicité à long terme :

Des rats au nombre de 35 animaux par groupe et par sexe ont reçu des doses d'acide tiaprofénique de 0, 10, 20 et 30 mg/kg/jour pendant 24 semaines de suite à raison de 6 jours par semaine. Les signes de toxicité observés étaient en rapport et avec la dose, et avec le sexe. La dose de 10 mg/kg/jour a été bien tolérée. Des cas d'ulcération jéjuno-iléale avec perforation et de péritonite ont été observés à la dose de 20 mg/kg/jour, de même que quelques cas d'abcès hépatiques et de pancréatite. La dose de 30 mg/kg/jour a donné lieu à des cas d'anémie et de métaplasie myéloïde splénique. Chez les femelles, le taux de décès dus à l'anémie était plus élevé.

Dans une étude de 6 mois menée chez 32 beagles (4 animaux/groupe/sexe) ayant reçu des doses quotidiennes orales de 0, 10, 20 ou 40 mg/kg, quatre animaux ayant reçu la dose de 10 ou de 20 mg/kg ont présenté une érosion légère ou modérée de la muqueuse gastrique. À la 4^e semaine, une réduction passagère de la numération érythrocytaire a été observée chez les femelles recevant 20 mg/kg. Les signes de toxicité suivants ont été observés chez les animaux ayant reçu la dose de 40 mg/kg : perte de poids, anémie, réticulocytose, leucocytose passagère, polycythémie réactive, présence de sang occulte dans les fèces, ulcération jéjunale et gastrique, augmentation de la numération mégacaryocytaire et érythrocytaire et métaplasie myéloïde splénique. Ces effets ont été observés après 2 à 2,5 mois de traitement.

Dans une autre étude, menée chez le babouin (3 animaux/groupe/sexe), des doses d'acide tiaprofénique de 0, 10, 30 et 90 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale pendant 6 mois. Aucune modification histologique du tractus gastro-intestinal n'a été observée chez les animaux ayant reçu les doses de 0, 10 ou 30 mg/kg/jour. Par contre, une augmentation de l'azote uréique du sang, de la diarrhée, du sang occulte dans les fèces, des vomissements, une perte de poids, des cas d'anémie et de leucocytose, une diminution de la LAP, une hausse passagère de la SGPT ainsi que des lésions gastriques et iléales ont été observés chez les animaux du groupe recevant 90 mg/kg/jour. Une légère dégénérescence du tissu rénal a été observée, de même

que des zones hyalines dans les tubules corticaux. Une femelle a été sacrifiée après 8 semaines de traitement en raison d'une détérioration générale de son état, causée par un facteur inconnu.

Au cours d'une étude d'un an, des babouins (5 animaux/groupe/sexe) ont reçu des doses orales d'acide tiaprofénique de 0, 10, 25, 50 et 75 mg/kg/jour. La plus élevée de ces doses, 75 mg/kg/jour, a entraîné des altérations microscopiques du tractus gastro-intestinal, en particulier de l'estomac, ce qui indique la présence d'érosion mineure de la muqueuse. De semblables lésions, confinées aux intestins, ont été observées chez 3 animaux ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour et chez 2 babouins femelles du groupe à 25 mg/kg/jour. Aucun signe de lésions semblables n'a été observé chez les animaux sacrifiés après la période de rétablissement de 16 semaines.

Pouvoir carcinogène

Aucun signe d'effet carcinogène de l'acide tiaprofénique n'a été observé chez la souris (60 mâles et 60 femelles par groupe) ou chez le rat (50 mâles et 50 femelles dans le groupe principal et 35 mâles et 35 femelles dans un groupe supplémentaire) à des doses orales de 0 (groupes témoins), 10, 20 et 30 mg/kg/jour administrées pendant 80 et 104 semaines respectivement.

Pouvoir mutagène

Aucun signe de pouvoir mutagène de l'acide tiaprofénique n'a été observé à l'issue des trois épreuves que sont la méthode de diffusion, le test de Ames (souche bactérienne) et le test des micronoyaux chez la souris.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Des souris (24 par groupe) ont été traitées par des doses d'acide tiaprofénique de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour du jour 0 au jour 17 de la grossesse. Aucun effet associé au traitement n'a été observé sur la grossesse, si ce n'est une légère augmentation du taux de pertes fœtales à la dose de 100 mg/kg.

Des rates (24 par groupe) ont reçu des doses d'acide tiaprofénique de 0, 5, 10 ou 25 mg/kg/jour du jour 0 au jour 20 de la grossesse. Une légère augmentation des pertes fœtales a été observée aux doses de 10 et de 25 mg/kg.

Des doses d'acide tiaprofénique de 0, 25, 50 et 75 mg/kg/jour ont été administrées à des lapines (20 par groupe) du jour 0 au jour 27 de la grossesse. À la dose de 75 mg/kg/jour, le nombre de sites d'implantation a accusé une diminution et le taux de pertes fœtales a augmenté.

Des rats (20 mâles et 24 femelles par groupe) ont reçu des doses orales d'acide tiaprofénique

de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg avant l'appariement, puis durant la période d'accouplement. Les femelles s'étant accouplées ont été traitées pendant toute la durée de la gestation (21 jours), sauf pendant 3 jours avant l'accouchement. Un deuxième groupe a été traité pendant l'allaitement (21 jours). Aucun effet n'a été observé sur la fécondité ou la performance de reproduction avec l'une ou l'autre des doses, mais une légère augmentation des pertes avant et après implantation a été constatée à la dose de 20 mg/kg/jour. Aucun effet ni influence sur le développement et la reproduction n'a été observé dans les deux générations suivantes (descendants F₁ et F₂).

Dans une autre étude menée chez le rat (24 animaux par groupe), les bêtes ont reçu des doses orales quotidiennes de 0, 8, 16 ou 24 mg/kg du 15^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour du post-partum. Aux doses de 16 et de 24 mg/kg, un retard ou une prolongation de l'accouchement ont été observés chez 9 femelles de chaque groupe. La durée moyenne de la gestation a été de 22,42 ± 0,16 et de 22,73 ± 0,18 jours dans les groupes ayant reçu respectivement 16 et 24 mg/kg, comparativement à 21,62 ± 0,16 jours dans le groupe témoin. Dans un autre groupe, des rates gravides (12 animaux) ont reçu des doses de 16 mg/kg par voie orale du jour 0 au jour 18 de la gestation, puis de l'accouchement au 21^e jour du post-partum. Aucun effet n'a été observé chez les mères ou les petits durant la gestation, l'accouchement et l'allaitement.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. TEVA–TIAPROFENIC ACID (Comprimé, 200 mg et 300 mg), numéro de contrôle de la présentation 261587, Monographie de produit, Teva Canada Limitée. (15 août 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr APO-TIAPROFENIC

Comprimés d'acide tiaprofénique

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-TIAPROFENIC** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-TIAPROFENIC**.

Mises en garde et précautions importantes

Problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins :

- APO-TIAPROFENIC peut causer des problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins, comme des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, la formation de caillots de sang, de l'hypertension (haute pression) et une insuffisance cardiaque. Ces problèmes peuvent être mortels.
- Le risque de problèmes au cœur est plus grand si vous prenez APO-TIAPROFENIC pendant une longue période et/ou à fortes doses et/ou si vous avez une maladie du cœur.
- Informez votre professionnel de la santé si vous avez en ce moment ou si vous avez déjà eu l'un des problèmes suivants : problèmes au cœur, hypertension (haute pression) ou diabète.

Problèmes gastro-intestinaux (à l'estomac ou aux intestins) :

- APO-TIAPROFENIC peut causer des problèmes à l'estomac ou aux intestins comme des ulcères, de l'inflammation, des saignements, des trous/une perforation, un blocage ou de la douleur.

Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes de santé et des médicaments que vous prenez.

Grossesse :

- **NE PRENEZ PAS** APO-TIAPROFENIC 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 APO-TIAPROFENIC que sur la recommandation de votre professionnel de la santé.

- Les médicaments tels qu'APO-TIAPROFENIC peuvent être néfastes pour vous et pour votre bébé. Si APO-TIAPROFENIC vous est prescrit pendant cette période, votre médecin 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).
- Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte, si vous croyez l'être ou si vous souhaitez le devenir pendant le traitement par APO-TIAPROFENIC.

Pour quoi APO-TIAPROFENIC est-il utilisé?

APO-TIAPROFENIC est utilisé pour soulager les symptômes de :

- Maladies arthritiques, dont les suivantes :
 - Arthrose
 - Polyarthrite rhumatoïde

Comment APO-TIAPROFENIC agit-il?

- APO-TIAPROFENIC fait partie de la classe de médicaments appelés « anti- inflammatoire non stéroïdiens » (AINS). Il peut diminuer la quantité de certaines substances chimiques produites par l'organisme qui causent la douleur et l'enflure.
- APO-TIAPROFENIC traite les symptômes et réduit la douleur ainsi que l'inflammation seulement tant que le patient continue de le prendre. APO-TIAPROFENIC ne guérit pas la maladie et ne l'empêche pas de s'aggraver.

Quels sont les ingrédients dans APO-TIAPROFENIC?

Ingrédient médicinaux : Acide tiaprofénique

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

APO-TIAPROFENIC est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés de 200 mg et de 300 mg

Ne prenez pas APO-TIAPROFENIC si :

- vous avez subi un pontage coronarien récemment ou il est prévu que vous en subissiez un.
- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- vous avez des saignements dans le cerveau ou tout autre trouble hémorragique.
- vous êtes aux stades tardifs (28^e semaine ou après) de votre grossesse.

- vous allaitez (ou prévoyez le faire).
- vous êtes allergique à l'acide tiaprofénique ou à tout autre ingrédient de ce médicament ou du contenant.
- vous avez déjà fait de l'asthme ou de l'urticaire, vous avez déjà eu des petites masses bénignes dans le nez, les sinus enflés ou des symptômes de réaction allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou un autre AINS.
- vous avez un ulcère actif de l'estomac ou de l'intestin.
- vous présentez des saignements de l'estomac ou de l'intestin.
- vous avez une maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).
- vous avez une maladie du foie (évolutive ou grave).
- vous avez une maladie du rein (grave ou qui empire).
- vous avez une grande quantité de potassium dans le sang.
- vous êtes âgé de moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-TIAPROFENIC, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous faites de l'hypertension (haute pression), avez un taux élevé de cholestérol ou faites du diabète
- vous avez ou avez déjà eu des troubles du cœur, des douleurs à la poitrine, une maladie du cœur, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque
- vous avez une mauvaise circulation dans les extrémités des membres (mains et pieds);
- vous fumez ou avez déjà fumé
- vous buvez beaucoup d'alcool
- vous avez une infection de l'estomac
- vous avez des problèmes au foie ou aux reins, des problèmes urinaires ou vous êtes déshydraté
- vous avez déjà eu un ulcère ou un saignement de l'estomac ou des intestins (intestin grêle ou côlon)
- vous avez des problèmes de saignement ou de composition du sang
- vous avez déjà eu des saignements dans le cerveau
- vous avez des antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), le célécoxib, le diclofénac, le diflunisal, l'étodolac, le fénoprofène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le kétorolac, l'acide méfénamique, le méloxicam, la nabumétone, le naproxène, l'oxaprozine, le piroxicam, le rofécoxib, le sulindac, le ténoxiam, l'acide tiaprofénique, la tolmétine ou le valdécoxib (cette liste N'EST PAS complète)
- vous êtes asthmatique
- vous êtes enceinte, si vous planifiez une grossesse ou si vous devenez enceinte pendant le traitement par APO-TIAPROFENIC
- vous avez des problèmes du système immunitaire

Autres mises en garde à connaître :

Effets indésirables graves : APO-TIAPROFENIC peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

- **Problèmes de saignement ou de composition du sang :**
 - APO-TIAPROFENIC peut causer des problèmes de composition du sang, des saignements et une prolongation des saignements.
 - L'utilisation d'APO-TIAPROFENIC avec les médicaments suivants peut accroître le risque de saignements :
 - anticoagulants (qui empêchent la formation de caillots), corticostéroïdes (anti-inflammatoires) ou antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).
- **Réactions cutanées graves :** L'utilisation de certains AINS, tels qu'APO-TIAPROFENIC, a été associée à de rares cas de réactions allergiques ou cutanées graves pouvant mettre la vie en danger. Ces troubles cutanés surviennent généralement au cours du premier mois de traitement. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous notez des changements sur votre peau pendant et après le traitement.

APO-TIAPROFENIC pourrait vous rendre plus sensible au soleil. Toute exposition à la lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules sur la peau, une éruption cutanée, de la rougeur, des démangeaisons, une altération de la coloration de la peau ou des troubles de la vision. Si vous éprouvez ce genre de réaction, consultez votre professionnel de la santé.

Bilan de santé et tests : Pendant votre traitement par APO-TIAPROFENIC, vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé, au cours desquels :

- Il mesurera votre tension artérielle.
- Il vérifiera vos yeux, car APO-TIAPROFENIC peut causer une vision floue ou une baisse de la vue.
- Il vous prescrira peut-être des analyses de sang et d'urine pour vérifier le fonctionnement de votre foie ainsi que de vos reins et la composition de votre sang.

Intervention chirurgicale : Si vous devez consulter un médecin, un dentiste, un pharmacien ou un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez ce médicament, surtout si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : APO-TIAPROFENIC peut causer des problèmes aux yeux et au système nerveux. Il peut s'agir de fatigue, de difficulté à dormir, de vision floue, d'étourdissements (vertiges), de difficulté à entendre ou de dépression. Soyez vigilant lorsque vous devez conduire ou faire des activités qui demandent beaucoup d'attention. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation

d'ébriété après avoir pris APO-TIAPROFENIC, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machines.

Fertilité de la femme : APO-TIAPROFENIC peut altérer votre fertilité. Vous pourriez donc avoir de la difficulté à concevoir un enfant. Si c'est le cas, il faudra peut-être arrêter de prendre APO-TIAPROFENIC. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Les effets secondaires tels que les problèmes gastro-intestinaux peuvent être plus fréquents chez les personnes âgées. Il se pourrait que votre professionnel de la santé vous prescrive d'abord une dose plus faible d'APO-TIAPROFENIC. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pendant et après votre traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-TIAPROFENIC :

- L'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS, utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation, comme :
 - le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène
- Les médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline
- Les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (haute pression), comme l'énalapril, le ramipril, le candésartan, l'irbésartan et le propranolol
- Les anticoagulants, utilisés pour éclaircir le sang (pour prévenir les caillots sanguins), comme la warfarine, l'AAS et le clopidogrel
- Les médicaments utilisés pour éliminer le surplus de liquides (diurétiques), comme le furosémide et l'hydrochlorothiazide
- Les médicaments contre le diabète, comme les sulfonylurées et les autres hypoglycémiant pris par la bouche
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques), comme les quinolones et les sulfamides
- Les médicaments utilisés pour réduire le risque de rejet d'organe, comme le tacrolimus et la cyclosporine
- Les corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes comme la prednisone), utilisés contre l'inflammation
- La cholestyramine, utilisée pour abaisser le taux de cholestérol
- La digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques
- Les médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives, comme la phénytoïne et

l'hydantoïne

- Les médicaments utilisés pour traiter différents types de cancers, comme le méthotrexate et le pemetrexed
- Le probénécide, utilisé pour prévenir la goutte
- Le lithium, utilisé comme régulateur de l'humeur
- L'alcool

Comment prendre APO-TIAPROFENIC :

- Prenez APO-TIAPROFENIC exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Il doit toujours être utilisé à la dose la plus faible possible pour la durée de traitement la plus courte possible.
- Prenez APO-TIAPROFENIC avec des aliments.
- **Ce médicament a été prescrit expressément pour vous. N'en donnez PAS à une autre personne, car cela pourrait lui faire du tort même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.**
- Si vous devez prendre APO-TIAPROFENIC pendant plus de 7 jours, consultez votre professionnel de la santé régulièrement, afin qu'il puisse déterminer si ce médicament vous est utile et s'il est la cause d'effets indésirables.

Dose habituelle :

Adultes :

- Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient le mieux en fonction de votre état.
- Il se pourrait que votre professionnel de la santé diminue la dose ou interrompe le traitement temporairement ou définitivement dans les situations suivantes :
 - vous avez des effets secondaires graves; ou
 - votre maladie s'aggrave.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-TIAPROFENIC, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous avez oublié de prendre une dose d'APO-TIAPROFENIC, prenez-la dès que vous y pensez. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

- S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-TIAPROFENIC?

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

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dérangements d'estomac / douleur abdominale, brûlures d'estomac, indigestion, flatulences
- Maux de tête, étourdissements ou sensation d'ébriété
- Sensation de brûlure, de fourmillement ou d'engourdissement
- Confusion, difficulté à se concentrer ou à réfléchir, perte de la mémoire à court terme, nervosité
- Ecchymoses (bleus)
- Éruptions cutanées
- Soif, bouche sèche
- Plaies dans la bouche
- Augmentation de la transpiration, bouffées de chaleur
- Problèmes avec vos règles si vous êtes une femme

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes gastro-intestinaux (saignements, blocage, perforation, ulcères ou inflammation dans le tractus gastro-intestinal) : sang dans les vomissures, selles sanglantes ou noires, étourdissements, maux de ventre, ballonnement, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre		√	
Hypertension (haute pression) : fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur dans la poitrine	√		
PEU FRÉQUENT			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques graves) : sifflements respiratoires et douleur ou oppression thoracique se manifestant soudainement; ou gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; enflure ou réaction/choc anaphylactique			√
Méningite aseptique (inflammation de la membrane qui protège le cerveau non causée par une infection) : maux de tête, raideur de la nuque, nausées et vomissements, fièvre ou altération de la conscience		√	
Problèmes de la composition du sang (quantité insuffisante de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes) : fatigue ou faiblesse, pâleur du teint, formation rapide de bleus ou saignements anormalement longs quand on se blesse, fièvre, frissons		√	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang efficacement) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes ou des pieds, toux, rétention de liquide, perte d'appétit, nausées, battements de cœur rapides ou irréguliers, difficulté à faire un effort physique			√
Cystite (infection de la vessie) : besoin plus fréquent d'uriner, douleur dans le bas-ventre ou le bas du dos, besoin fréquent d'uriner la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure ou de douleur en urinant		√	
Dépression (tristesse persistante) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements de l'appétit ou du poids, baisse de la libido (désir sexuel), pensées de mort ou idées suicidaires		√	
Problèmes aux reins (y compris l'insuffisance rénale) : nausées, vomissements, fièvre,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
enflure des mains et des pieds, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, réduction ou augmentation du volume d'urine émis, présence de sang dans les urines, éruption cutanée, gain de poids (dû à la rétention liquidienne), perte d'appétit, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma)			
Problèmes au foie (y compris l'hépatite, l'insuffisance hépatique et la cholestase) : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle		√	
Problèmes aux poumons, asthme : essoufflement plus important, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux, serrement dans la poitrine, battements de cœur irréguliers			√
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation d'ébriété, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibilité de battements de cœur irréguliers			√
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotements touchant le visage, un bras ou une jambe, surtout d'un seul côté du corps, mal de tête soudain, vision brouillée, difficulté à avaler, difficulté à parler, léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher ou perte d'équilibre			√
Acouphène (problèmes d'audition) :		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
tintement, bourdonnement, cliquetis ou sifflement dans les oreilles, difficulté à entendre			
Vertiges (impression très intense d'avoir la tête qui tourne, sensation d'ébriété)		√	
RARE			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, impression d'avoir la grippe, ampoules et desquamation de la peau pouvant d'abord apparaître dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux et des organes génitaux puis s'étendre à 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 à la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine produite ou urine foncée, urticaire, rougeur, sécheresse et démangeaisons, taches de couleur pourpre ou rouge sur la peau			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 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.

Entreposage :

- Conserver à température ambiante entre 15 et 30 °C. Protéger contre la chaleur excessive, la lumière et l'humidité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-TIAPROFENIC :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

Dernière révision : 21 novembre 2023