

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

DAYPRO*

Oxaprozine

Caplets dosés à 600 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Pfizer Canada Inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5
www.pfizer.ca

Date de préparation :
3 octobre 2003

Date de révision :
19 Décembre 2007

N° de contrôle : 111794

* M.C. de G.D. Searle LLC
Pfizer Canada Inc., licencié
© Pfizer Canada Inc. 2003

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE.....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
STABILITÉ ET CONSERVATION	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	33
BIBLIOGRAPHIE.....	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	40

DAYPRO

Oxaprozine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Caplets dosés à 600 mg	Aucun <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Daypro (oxaprozine) est indiqué pour le traitement à court et à long terme des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose.

Chez les patients présentant un risque accru de complications cardiovasculaires ou gastro-intestinales, il convient d'envisager d'abord des démarches thérapeutiques EXCLUANT l'emploi d'AINS (voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Daypro 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 de complications cardiovasculaires et gastro-intestinales (voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Daypro étant un AINS, il ne traite PAS la maladie et n'empêche pas sa progression.

Daypro, en tant qu'AINS, ne fait que soulager les symptômes de la maladie et réduire l'inflammation, tant que le patient continue à le prendre.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données d'essais cliniques et de pharmacovigilance portent à croire que l'utilisation chez les sujets âgés est associée à des différences sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'oxaprozine n'ont pas été établies chez cette population (*voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS*).

CONTRE-INDICATIONS

Daypro (oxaprozine) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- dans le contexte périopératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien que Daypro 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;
- au 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;
- en présence d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- dans les cas d'hypersensibilité connue ou présumée à l'oxaprozine ou à l'un des excipients du produit;
- en présence d'antécédents de crise d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (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. On doit aussi tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité – Réactions anaphylactoïdes*);
- en présence d'un ulcère gastrique/duodéal/gastroduodéal en poussée évolutive ou d'une hémorragie digestive et des antécédents d'ulcération récurrente ou d'une maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif;
- en présence d'une hémorragie vasculaire cérébrale ou de tout autre trouble hémorragique;

- 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 la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale*);
- en présence d'antécédents d'hyperkaliémie (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Équilibre hydro-électrolytique*);
- l'emploi concomitant de Daypro et d'autres AINS est déconseillé, étant donné l'absence de données étayant l'obtention d'un effet synergique bénéfique et le risque d'effets indésirables additifs (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*);
- chez les personnes de moins de 18 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Risque de complications cardiovasculaires : cardiopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire).

Daypro est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS est associé à une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, épisodes thrombotiques) pouvant être mortelles. Le risque peut augmenter avec l'usage prolongé. Les personnes souffrant d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire pourraient être exposées à un risque plus élevé.

Il faut prescrire Daypro avec prudence en présence d'une cardiopathie ischémique connue (comprenant, SANS s'y limiter : infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine de poitrine) et/ou d'une maladie vasculaire cérébrale connue (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).

L'emploi d'un AINS, comme Daypro, peut, par l'intermédiaire d'un mécanisme rénal, favoriser la rétention sodée d'une manière qui est fonction de la dose administrée, ce qui peut faire augmenter la tension artérielle ou exacerber une insuffisance cardiaque existante (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique).

Les essais cliniques à répartition aléatoire menés sur Daypro n'étaient pas conçus pour déceler des différences au chapitre des effets indésirables cardiovasculaires dans le contexte d'un traitement prolongé. Par conséquent, il faut se montrer prudent lorsqu'on décide de prescrire Daypro.

Risque de complications digestives (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif).

Comme les autres AINS, Daypro 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).

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 avec les autres AINS, la prudence est recommandée dans le traitement des patients âgés qui sont plus sujets à l'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, d'autres schémas de traitement ne comportant pas d'AINS devraient être envisagés.

Daypro 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 la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique [AAS] et autres AINS*).

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir la rubrique TOXICOLOGIE.

Système cardiovasculaire

Daypro est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS est associé à une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, épisodes thrombotiques) pouvant être mortelles. Le risque peut augmenter avec l'usage prolongé. Les personnes souffrant d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire pourraient être exposées à un risque plus élevé.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit Daypro 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)
- maladie coronarienne (athérosclérose)
- artériopathie périphérique
- tabagisme
- clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s

Chez les patients exposés à un risque élevé de complication cardiovasculaire, il convient d'envisager d'abord des démarches thérapeutiques NE COMPORTANT PAS la prise d'AINS. **Pour réduire au minimum le risque de complication cardiovasculaire, il faut prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible.**

Complications cardiovasculaires d'ordre thrombotique

Médecins et patients doivent rester à l'affût de telles complications, même en l'absence d'antécédents de symptômes cardiovasculaires. Il importe d'informer les patients des signes ou des symptômes de manifestations cardiovasculaires graves et des mesures à prendre s'ils apparaissent.

Rien n'indique véritablement que la prise concomitante d'AAS réduit le risque élevé de complications cardiovasculaires graves d'ordre thrombotique imputables aux AINS. Par ailleurs, l'association de ces agents fait indubitablement augmenter le risque de complications gastro-intestinales graves (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif*).

Hypertension

Les AINS, y compris Daypro, peuvent causer une hypertension ou aggraver une hypertension existante, deux phénomènes pouvant favoriser l'augmentation de la fréquence des complications cardiovasculaires. Les patients traités par des diurétiques thiazidiques ou de l'anse peuvent répondre moins bien à ces agents s'ils prennent des AINS. Ces derniers, y compris Daypro, doivent être utilisés avec prudence chez les hypertendus. Il convient de surveiller de près la tension artérielle lors de l'instauration du traitement par les AINS et tout au long de celui-ci.

Insuffisance cardiaque et œdème

On a signalé des cas de rétention hydrique et d'œdème durant le traitement par Daypro. Comme c'est le cas avec bon nombre d'AINS, il faut donc considérer la possibilité que le traitement par Daypro précipite une insuffisance cardiaque chez le sujet âgé et le patient dont la fonction cardiaque est altérée. Daypro doit être employé avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle ou de toute affection prédisposant à la rétention hydrique (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique*).

Système endocrinien/métabolisme

Le traitement par les AINS comporte un risque d'hyperkaliémie, surtout chez les sujets atteints d'affections telles que le diabète ou l'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez ceux qui reçoivent en concomitance des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. On recommande des dosages périodiques des électrolytes sériques durant un traitement de longue durée, surtout chez les personnes exposées à un tel risque.

Corticostéroïdes

Daypro (oxaprozine) n'est PAS un substitut des corticostéroïdes. Il ne permet PAS de traiter l'insuffisance corticosurrénalienne. L'arrêt brusque d'un traitement par un corticostéroïde 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'y aller graduellement (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Glucocorticoïdes*).

Appareil digestif

Il existe un risque continu de manifestations toxiques digestives graves (parfois mortelles), comme des ulcérations, de l'inflammation, des perforations, des obstructions gastroduodénales ou duodénales, ainsi que d'hémorragies digestives annoncées ou non par des symptômes avant-coureurs, chez les patients traités par des AINS, y compris Daypro. Des troubles digestifs bénins, comme la dyspepsie, sont courants et peuvent également se manifester en tout temps. Les médecins doivent donc être vigilants à l'égard des ulcérations et des saignements chez les patients traités par Daypro, même si ces personnes n'ont pas d'antécédents de symptômes digestifs. 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 à risque élevé, d'autres schémas de traitement ne comportant pas d'AINS devraient être envisagés (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Personnes âgées*).

On recommande d'informer les patients des signes et des symptômes d'une réaction toxique digestive grave et de leur indiquer de cesser de prendre Daypro et de consulter immédiatement un médecin dès l'apparition d'une dyspepsie ou de tout signe ou symptôme évoquant une ulcération ou une hémorragie digestives. 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. Dans le cadre d'essais cliniques sur des AINS, on a établi qu'environ 1 % des patients traités par ces agents durant 3 à 6 mois et environ 2 à 4 % de ceux traités durant 1 an subissent des ulcères symptomatiques, des hémorragies macroscopiques ou des perforations du tube digestif supérieur. 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 de manifestation digestive grave.

La fréquence de ces complications s'accroît à mesure que la dose augmente.

On doit faire preuve de prudence en prescrivant Daypro à des patients qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal/duodéal 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, le sexe féminin, un mauvais état de santé général, les antécédents de diverticulose, la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn 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 (p. ex., le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline)

Si un ulcère est soupçonné ou confirmé, ou si une hémorragie digestive se produit, il faut cesser immédiatement le traitement par Daypro, amorcer le traitement approprié et garder le patient sous étroite surveillance.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis de cerner un groupe de patients qui ne présente pas de risque d'ulcère ou de saignement.

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante de sucralfate, d'un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine et (ou) d'un antiacide prévient l'apparition d'effets indésirables digestifs ou permettra la poursuite du traitement par Daypro si ces effets se manifestent.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS peuvent entraîner des signes ou des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, fréquence mictionnelle accrue), une hématurie ou une cystite. Ces signes et symptômes peuvent se manifester à tout moment du traitement et, dans certains cas, ils se sont aggravés avec sa poursuite. Si de telles manifestations surviennent chez un patient traité par Daypro, on doit interrompre le traitement afin de vérifier si les symptômes disparaissent avant de procéder à des examens urologiques ou à un traitement.

Hématologie

Les médicaments qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines perturbent la fonction plaquettaire à des degrés variables. Par conséquent, les patients vulnérables aux effets d'une telle inhibition – 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 Daypro.

Anticoagulants

De nombreuses études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de Daypro et de warfarine exige une surveillance étroite du Rapport international normalisé (RIN).

Il est possible qu'une augmentation des saignements se produise en dépit de la surveillance du RIN pendant le traitement.

Effets antiplaquettaires

Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et peuvent prolonger le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'AAS, leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement moins prononcé, de plus courte durée et réversible.

L'efficacité de Daypro et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'ayant pas été démontrée, ces agents ne doivent PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires en prophylaxie des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Il ne faut par conséquent PAS interrompre un traitement antiplaquettaire (p. ex., par l'AAS) en cours. Selon certaines données, l'utilisation d'un AINS avec l'AAS peut atténuer de façon marquée les effets cardioprotecteurs de l'AAS (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique (AAS) et autres AINS*).

L'administration concomitante de Daypro et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération du tube digestif et de complications connexes.

Dyscrasies sanguines

Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'emploi des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir des conséquences néfastes lorsqu'elles surviennent.

Les patients traités par des AINS, y compris Daypro, 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'hémoglobiniémie et l'hématocrite des patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris Daypro, au moindre signe ou symptôme d'anémie ou de perte sanguine.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

À l'instar des autres AINS, l'oxaprozine peut entraîner une augmentation limitée des taux d'une ou plusieurs enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines) chez jusqu'à 15 % des patients. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent s'aggraver, rester pratiquement inchangées ou disparaître. En présence de signes ou de symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique ou d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques pendant le traitement par Daypro, il faut mener les examens nécessaires afin de détecter toute réaction hépatique plus grave. En effet, des réactions hépatiques graves, dont l'ictère et des cas d'hépatite mortelle, la nécrose hépatique et l'insuffisance hépatique (entraînant parfois la mort), ont été liées à l'usage des AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, il faut cesser le traitement par Daypro dès qu'une anomalie fonctionnelle hépatique persiste ou s'aggrave, que des signes ou des symptômes cliniques évocateurs d'une hépatopathie apparaissent (p. ex., ictère), ou que des manifestations généralisées surviennent (p. ex., éosinophilie, éruption cutanée, etc.).

Pendant le traitement de longue durée, il faut évaluer périodiquement la fonction hépatique. Si l'emploi de Daypro s'impose malgré la présence d'une altération de la fonction hépatique, il faut mettre le patient sous étroite surveillance.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes

Comme c'est le cas en général avec les AINS, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez des patients qui n'avaient jamais été exposés à Daypro. Selon les données obtenues depuis la mise sur le marché du produit, de rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients qui prenaient Daypro. On ne doit PAS administrer Daypro aux patients qui présentent la triade provoquée par l'AAS. 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 mortel (*voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS*).

Intolérance à l'AAS

Daypro ne doit PAS être administré aux patients présentant un syndrome partiel ou complet d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire/œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/l'œdème angioneurotique, la rhinite ou autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certains sujets. En outre, les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus exposent les patients à un risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a pas entraîné d'effets indésirables (*voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS*).

Réaction croisée

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

Réactions cutanées graves

Voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau et annexes cutanées.

Système immunitaire

Voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Infection – Méningite aseptique.

Infection

Daypro, comme les autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique

On a observé des cas rares de symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) avec l'emploi de certains AINS. Les personnes atteintes de troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) y semblent plus particulièrement prédisposées. Par conséquent, le médecin doit surveiller l'apparition de telles complications chez ces personnes.

Système nerveux

Certains patients peuvent présenter de la somnolence, des étourdissements, une vision brouillée, des vertiges, de l'acouphène, une perte d'acuité auditive, de l'insomnie ou des symptômes de dépression durant un traitement par un AINS comme Daypro. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence dans la conduite d'activités exigeant de la vigilance.

Fonction visuelle

On a rapporté des cas de vision brouillée et affaiblie chez des patients traités par Daypro et d'autres AINS. En présence de tels symptômes, il faut cesser l'administration de Daypro et effectuer un examen ophtalmologique. Les patients qui reçoivent Daypro durant une longue période doivent se soumettre périodiquement à un examen ophtalmologique.

Considérations périopératoires

Voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS** – Pontage aortocoronarien.

Facultés mentales

Certains patients qui prennent Daypro peuvent éprouver des symptômes de dépression (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – **Système nerveux**).

Fonction rénale

Chez l'animal, l'administration prolongée d'AINS a donné lieu à des cas de nécrose médullaire rénale et à d'autres anomalies du rein. Chez l'humain, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie légère et, parfois, de syndrome néphrotique.

Une autre forme de néphrotoxicité peut survenir en présence d'une affection prérenale entraînant une réduction du volume sanguin ou du débit sanguin rénal, alors que les prostaglandines rénales exercent un rôle compensatoire dans le maintien de l'irrigation rénale et de la filtration glomérulaire (FG). Dans ce contexte, l'AINS peut entraîner une réduction de la synthèse des prostaglandines et déclencher une décompensation manifeste de la fonction rénale. Les patients les plus exposés à ce type de néphrotoxicité sont ceux qui présentent une insuffisance rénale (FG < 60 mL/min ou 1 mL/s), une déshydratation, une insuffisance cardiaque, une cirrhose ou un dysfonctionnement hépatique, ceux qui suivent un régime hyposodé, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou des diurétiques, ainsi que les patients âgés. On a observé des cas d'insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital chez des patients dont la fonction rénale était normale ou altérée après un traitement de courte durée par un AINS. Même les patients à risque ayant montré qu'ils pouvaient tolérer un AINS dans des conditions stables peuvent connaître une décompensation en période de stress accru (p. ex., déshydratation provoquée par une gastroentérite). L'arrêt de la prise des AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

On doit faire preuve de prudence quand on amorce un traitement par un AINS, tel que Daypro, chez des patients gravement déshydratés. On recommande de rétablir l'hydratation du patient avant d'amorcer le traitement par Daypro. Daypro et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, il faut utiliser cet agent avec une grande prudence en présence d'une altération de la fonction rénale. Dans un tel cas, il faut considérer l'administration de doses plus faibles de Daypro et surveiller étroitement l'état du patient.

Durant le traitement de longue durée, une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose.

Néphropathie au stade avancé

Voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**.

Équilibre hydro-électrolytique

Les AINS, y compris Daypro, peuvent favoriser une rétention sodée qui est fonction de la dose administrée, ce qui peut entraîner une rétention hydrique et de l'œdème, et aboutir à une augmentation de la tension artérielle et à l'exacerbation d'une insuffisance cardiaque existante. La prudence est donc recommandée lorsqu'on prescrit Daypro à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque, dont la fonction cardiaque est affaiblie, qui sont hypertendus ou âgés, ou encore qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à la rétention hydrique (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire**).

Les AINS, y compris Daypro, peuvent accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent en concomitance des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Il convient de doser périodiquement les électrolytes au cours du traitement (*voir la rubrique* **CONTRE-INDICATIONS**).

Appareil respiratoire

Les réactions asthmatiques à l'AAS sont peu fréquentes, mais constituent un signe très important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Elles sont plus fréquentes chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Fonction sexuelle et reproductive

Daypro, à l'instar des autres médicaments qui inhibent l'activité de la COX et la synthèse des prostaglandines, peut nuire à la fécondité et n'est donc pas recommandé chez les femmes qui essaient de tomber enceintes. Il faut donc envisager l'interruption du traitement par Daypro chez les femmes ayant des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'évaluations de la fertilité.

Peau et annexes cutanées

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'érythrodermie et l'érythème polymorphe ont été associées à l'utilisation de certains AINS. La fréquence de ces réactions est faible, et, dans la plupart des cas, elles ont été signalées après le lancement du produit chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également associés à leur possible survenue. Le lien causal n'est

donc PAS clair. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital, mais si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré, il est possible de les maîtriser. Il faut dire aux patients de cesser de prendre leur AINS et de communiquer avec leur médecin si une éruption cutanée se manifeste. Après examen, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

Lors d'épreuves dermatologiques, l'oxaprozine a été associée à des éruptions cutanées et/ou à une légère photosensibilité. Au cours des essais cliniques, des éruptions cutanées apparues sur la peau exposée au soleil ont été observées plus souvent chez certains patients.

Populations particulières

Femmes enceintes

Daypro est CONTRE-INDIQUÉ pendant 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 la rubrique TOXICOLOGIE).

Il faut prescrire Daypro avec prudence durant les premier et deuxième trimestres de la grossesse (voir la rubrique TOXICOLOGIE).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet défavorable sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données d'études épidémiologiques semblent mettre en évidence un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse.

Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a été associée à une augmentation des pertes pré et postimplantation et de la mortalité embryofœtale. En outre, on a signalé une augmentation de la fréquence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant la période de l'organogenèse.

Femmes qui allaitent

L'emploi de Daypro chez les mères qui allaitent n'est pas recommandé puisqu'il a été démontré que de nombreux AINS sont partiellement excrétés dans le lait maternel. On a décelé la présence d'oxaprozine dans le lait maternel de rates (voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS).

Enfants (< 18 ans)

Voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS.

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.

Aucun facteur *pharmacocinétique* ne motive l'ajustement de la dose de Daypro chez les personnes âgées; toutefois, dans bien des cas, une dose réduite s'impose dans cette population en raison du faible poids corporel des patients et des troubles de santé associés au vieillissement. Aucune variation considérable de la pharmacocinétique de l'oxaprozine n'a été notée dans le cadre des études portant sur des personnes âgées en santé (*voir la rubrique* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières**).

Sur l'ensemble des patients traités par l'oxaprozine au cours de quatre essais cliniques comparatifs contre placebo, 39 % avaient 65 ans ou plus, tandis que 11 % avaient 75 ans ou plus. On n'a constaté aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité entre ces sujets et les plus jeunes. D'autres données cliniques n'ont pas davantage fait ressortir de différence de la réponse clinique entre les sujets âgés et les plus jeunes, bien que l'on ne puisse pas écarter la plus grande vulnérabilité de certains patients âgés.

Quoique certains sujets âgés ayant participé aux essais cliniques comparatifs aient toléré le traitement aussi bien que les plus jeunes, il convient d'établir la posologie très soigneusement pour les personnes âgées. Comme c'est le cas avec tout AINS, les patients âgés risquent de moins bien tolérer les manifestations indésirables de leur traitement que les patients plus jeunes.

Daypro est éliminé en bonne partie par les reins, ce qui fait que les patients qui présentent une atteinte rénale peuvent courir un risque plus grand de réactions toxiques. Comme la fonction rénale tend à diminuer chez les sujets âgés, il faut déterminer la dose avec soin. Il peut aussi être utile de surveiller la fonction rénale. (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Système cardiovasculaire

Hypertension : Il faut surveiller la tension artérielle de façon régulière pendant le traitement par Daypro (*voir les rubriques* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Antihypertenseurs – Bêtabloquants**).

Fonction rénale

On doit surveiller la fonction rénale (créatininémie et teneur du sang en urée, etc.) des patients à risque élevé, tels les sujets âgés, les patients atteints d'une néphropathie avancée, de maladie cardiovasculaire ou de diabète, de même que chez les patients qui reçoivent concomitamment des diurétiques, des inhibiteurs de l'ECA et du méthotrexate (*voir les rubriques* **CONTRE-INDICATIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Antihypertenseurs et**

Méthotrexate; et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique). On devra cesser le traitement par Daypro si les anomalies des résultats des épreuves de la fonction rénale persistent ou s'aggravent.

On doit mesurer régulièrement le taux des électrolytes comme la kaliémie chez les patients qui suivent un traitement de longue durée par un AINS, y compris Daypro, au moindre signe ou symptôme de néphropathie (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydro-électrolytique*).

Fonction hépatique

Les patients qui présentent des symptômes ou des signes d'insuffisance hépatique, ou dont les épreuves de la fonction hépatique révèlent des anomalies, devront être suivis étroitement afin que toute réaction hépatique plus grave qui pourrait survenir durant le traitement par Daypro puisse être dépistée. On devra cesser le traitement par Daypro si les anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).

Hématologie

L'anémie s'observe souvent chez les polyarthritiques et est parfois aggravée par les AINS, ce qui peut entraîner une rétention hydrique ou des hémorragies digestives mineures chez certains patients. Par conséquent, on devrait doser périodiquement l'hémoglobine des patients présentant un taux initial de 10 g/dL ou moins qui sont appelés à recevoir un traitement de longue durée.

L'administration concomitante de Daypro et de warfarine commande une surveillance étroite du Rapport international normalisé (RIN) (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Anticoagulants*).

Taux plasmatique de lithium

Chez les patients qui reçoivent du lithium et de l'oxaprozine en concomitance, on recommande de réduire la dose de lithium et de surveiller les concentrations plasmatiques de cet agent. Il convient également de surveiller ces dernières au début et à la fin d'un traitement par un AINS (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Lithium*).

Glycémie

Comme l'oxaprozine ne modifie pas le comportement pharmacocinétique du glyburide, on recommande de surveiller la glycémie du patient durant la phase initiale du traitement concomitant par le glyburide et l'oxaprozine (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Glyburide*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables le plus souvent liés à l'emploi d'AINS sont ceux qui touchent l'appareil digestif, le plus grave étant l'ulcération gastroduodénale compliquée ou non d'une hémorragie. Ces effets ont entraîné la mort, surtout chez des personnes âgées.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Les données relatives aux réactions indésirables ont été recueillies auprès de patients ayant reçu Daypro (oxaprozine) dans le cadre d'essais cliniques comparatifs ouverts comportant l'administration de doses multiples. La fréquence des manifestations qui sont survenues chez plus de 1 % des patients et celle de la majorité des manifestations moins courantes sont fondées sur les données relatives à 2253 patients qui ont reçu entre 1200 et 1800 mg par jour d'oxaprozine dans le cadre d'essais cliniques. De ce nombre, 1721 patients ont été traités durant au moins 1 mois, 971, durant au moins 3 mois et 366, durant plus de 1 an. La fréquence des manifestations plus rares est difficile à évaluer de manière précise. C'est pourquoi ces dernières figurent dans la liste des manifestations signalées à une fréquence de moins de 1 %.

Sont énumérées ci-dessous les manifestations indésirables observées au cours du premier mois d'utilisation lors des essais cliniques, de même que la fréquence à laquelle elles ont été signalées. La majorité des manifestations observées durant cette période étaient des réactions indésirables courantes. Toutefois, la fréquence cumulative est susceptible d'augmenter à mesure que se poursuit le traitement, et certaines manifestations, telles les hémorragies digestives, semblent survenir à une fréquence constante, voire croissante, au fil du temps.

Les réactions indésirables le plus souvent signalées étaient de nature digestive; il s'agissait des nausées (8 %) et de la dyspepsie (8 %).

Fréquence de plus de 1 %

Lors des essais cliniques, les réactions indésirables suivantes ont été signalées à une fréquence de plus de 1 % et étaient probablement reliées au traitement. Les réactions qui ont été observées chez 3 à 9 % des patients traités par Daypro sont accompagnées d'un astérisque (*); les réactions qui ont été observées chez moins de 3 % des patients ne sont accompagnées d'aucun symbole.

Fréquence des effets indésirables survenus chez plus de 1 % des sujets	
Système nerveux central	Inhibition du SNC (dépression, sédation, somnolence ou confusion)
	Troubles du sommeil
Appareil digestif	Anorexie
	Constipation*
	Diarrhée*
	Douleurs abdominales
	Dyspepsie*
	Flatulence
	Nausées*
	Vomissements
Peau et annexes cutanées	Éruptions cutanées*
Organes des sens	Acouphène
Appareil génito-urinaire	Dysurie ou mictions fréquentes

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Lien probable de cause à effet : Les réactions indésirables suivantes ont été signalées à une fréquence de moins de 1 % dans le cadre des essais cliniques. Il existe un lien probable de cause à effet entre le médicament et ces réactions indésirables.

Allergies :	réactions d'hypersensibilité au médicament y compris anaphylaxie
Appareil cardiovasculaire :	œdème, fluctuations de la tension artérielle
Appareil digestif :	ulcère gastroduodéal et (ou) hémorragie digestive, anomalie de la fonction hépatique, stomatite, saignement hémorroïdal ou rectal
Appareil génito-urinaire :	hématurie, insuffisance rénale, diminution du flux menstruel
Appareil respiratoire :	symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures
Hématologie :	anémie, thrombopénie, leucopénie, ecchymoses
Métabolisme :	gain ou perte de poids
Organes des sens :	vision brouillée, conjonctivite
Peau et annexes cutanées :	prurit, urticaire, photosensibilité

Système nerveux central : faiblesse, malaise

Lien de cause à effet indéterminé : Les manifestations indésirables suivantes sont survenues à une fréquence de moins de 1 % lors des essais cliniques, ou se seraient déclarées dans le cadre de la pharmacovigilance, dans des circonstances ne permettant pas d'établir avec certitude un lien de cause à effet. Elles sont énumérées ci-dessous à titre d'information pour le médecin.

Appareil cardiovasculaire : palpitations

Appareil digestif : altération du goût

Appareil génito-urinaire : augmentation du flux menstruel

Appareil respiratoire : sinusite, infections pulmonaires

Organes des sens : diminution de l'acuité auditive

Peau et annexes cutanées : alopecie

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Des cas d'anémie, de thrombopénie, de leucopénie et d'ecchymoses ont été signalés dans le cadre d'essais cliniques, chez moins de 1 % des sujets (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques* [$< 1 \%$]).

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les autres manifestations indésirables d'importance associées dans le temps à la prise de Daypro et signalées depuis la mise sur le marché du produit à l'échelle mondiale sont énumérées ci-après. Comme ces manifestations sont déclarées volontairement au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au produit.

Allergies : maladie sérique

Appareil digestif : hépatite, pancréatite

Appareil génito-urinaire : néphrite interstitielle aiguë, syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë

Hématologie : agranulocytose, pancytopenie

Peau et annexes cutanées : pseudoporphyrie, dermatite exfoliatrice, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des facteurs tels que la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le sexe féminin et la prise concomitante d'un AINS et d'un anticoagulant ou d'un stéroïde par voie orale ont été associés à un accroissement du risque de manifestations digestives indésirables telles que l'ulcération et l'hémorragie.

Interactions médicamenteuses

Interactions médicament-médicament

Acétaminophène

L'administration concomitante d'oxaprozine et d'acétaminophène n'a donné lieu à aucune variation statistiquement significative des paramètres pharmacocinétiques lors des études portant sur une dose unique et des études portant sur des doses multiples.

Acide acétylsalicylique (AAS) et autres AINS

La prise concomitante de Daypro et de tout autre AINS, y compris ceux qui sont offerts en vente libre (comme l'AAS et l'ibuprofène), à des fins analgésiques ou anti-inflammatoires, n'est PAS recommandée, étant donné l'absence de données étayant l'obtention d'un effet bénéfique synergique et le risque d'effets indésirables additifs.

Par exception, l'AAS peut être administré à faible dose en protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS est employé comme analgésique ou anti-inflammatoire; il faut se souvenir que la prise concomitante de différents AINS est associée à des effets indésirables additifs.

Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires de l'AAS administré à faible dose, probablement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-1.

Les études chez l'humain ont montré que ces associations médicamenteuses avaient pour effet de diminuer la fixation de l'oxaprozine aux protéines, avec comme résultat une demi-vie biologique réduite et une clairance accrue de l'oxaprozine.

Étant donné la longue demi-vie biologique de l'oxaprozine (environ 50 heures), on a mené un essai clinique auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en vue d'établir le risque d'interactions médicamenteuses avec l'AAS, le naproxen, l'ibuprofène et la tolmétine sodique si l'on met en route le traitement par ces AINS après l'arrêt du traitement par Daypro. De même, on a évalué auprès de patients arthrosiques les interactions entre Daypro et l'AAS, le naproxen, l'ibuprofène et l'indométacine. Aucune interaction décelable sur le plan clinique n'a été relevée.

Antagonistes des récepteurs H₂

La clairance corporelle totale de l'oxaprozine a diminué de 20 % chez les sujets qui ont reçu en concomitance Daypro et des doses thérapeutiques de cimétidine ou de ranitidine; aucun autre paramètre pharmacocinétique n'a été modifié. Une variation d'une telle ampleur de la clairance s'inscrit dans la normale et risque peu de produire une différence d'importance clinique quant à l'issue du traitement.

Antiacides

L'administration concomitante d'oxaprozine et d'antiacides n'a donné lieu à aucune variation statistiquement significative des paramètres pharmacocinétiques lors des études portant sur une dose unique et des études portant sur des doses multiples.

Anticoagulants

De nombreuses études ont démontré que l'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables touchant l'appareil digestif, tels que les ulcères et les saignements.

Étant donné que les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS ont des effets sur la fonction plaquettaire, il convient de surveiller étroitement le patient traité simultanément par Daypro et la warfarine en vue de déterminer s'il n'y a pas lieu de modifier la posologie de l'anticoagulant.

L'administration simultanée de warfarine et de Daypro à des sujets normaux n'a donné lieu à aucune autre altération du temps de prothrombine ou d'autres facteurs de coagulation. Chez les patients dont l'état est stabilisé par la phenprocoumone, on a constaté une nette potentialisation de l'effet anticoagulant après 2,5 semaines de traitement par l'oxaprozine. Les valeurs sont revenues à ce qu'elles étaient avant le traitement moins de 1 semaine après l'arrêt de la prise d'oxaprozine (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Anticoagulants*).

Antihypertenseurs

Bien que l'oxaprozine modifie le comportement pharmacocinétique de l'énalapril et de son métabolite actif, l'énalaprilate, l'administration concomitante d'oxaprozine à des patients hypertendus n'a pas entraîné de variation significative des valeurs tensionnelles. Toutefois, selon certains rapports, les AINS diminueraient l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA.

L'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'un diurétique avec un AINS peut accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Dans une telle situation, on doit surveiller plus étroitement la tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes), car il peut arriver que la tension artérielle s'accroisse de façon marquée.

Antiplaquettaires (y compris l'AAS)

En raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire, il y a risque accru d'hémorragie lorsqu'un antiplaquettaire est administré en concomitance avec un AINS, y compris Daypro (*voir la*

rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – Effets antiplaquettaires**).

Bêtabloquants

Des sujets ayant reçu 1200 mg/jour de Daypro et 100 mg de métoprolol 2 f.p.j. ont connu des hausses statistiquement significatives mais transitoires de la tension artérielle en position assise et debout après 14 jours de traitement. Ainsi, comme dans le cas de tous les autres AINS, on doit envisager une surveillance systématique de la tension artérielle chez ces patients lorsqu'on instaure un traitement par Daypro.

Cimétidine / ranitidine

L'administration concomitante de cimétidine ou de ranitidine entraîne une diminution non significative sur le plan clinique de la clairance de l'oxaprozine, qui ne requiert aucune modification de la posologie.

Diurétiques

Selon les résultats des études cliniques et les données de pharmacovigilance, les AINS peuvent atténuer l'effet des diurétiques, comme les diurétiques thiazidiques et les diurétiques hyperkaliémiants.

Estrogènes conjugués

Aucune interaction n'a été observée par suite de l'administration de Daypro en association avec des estrogènes conjugués.

Glucocorticoïdes

Les résultats de certaines études ont montré que la prise simultanée d'un AINS et d'un glucocorticoïde par voie orale entraîne une augmentation du risque d'effets digestifs indésirables tels que l'ulcération et l'hémorragie, surtout chez la personne âgée de plus de 65 ans.

Glyburide

Bien que l'oxaprozine ne modifie pas le comportement pharmacocinétique du glyburide, l'administration concomitante d'oxaprozine à des patients atteints de diabète non insulino-dépendant (type II) n'a pas influencé l'aire sous la courbe des concentrations de glucose ni l'ampleur ou la durée de l'équilibre de la glycémie. Toutefois, on recommande de surveiller la glycémie du patient durant la phase initiale du traitement concomitant par le glyburide et l'oxaprozine.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

L'administration concomitante d'un AINS et d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine peut accroître le risque d'ulcération et d'hémorragie digestives (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif**).

Lithium

On a signalé que les AINS font augmenter les concentrations plasmatiques de lithium à l'état d'équilibre. On recommande de surveiller ces concentrations au moment d'entreprendre, de modifier ou d'interrompre le traitement médicamenteux.

Méthotrexate

L'administration concomitante d'oxaprozine et de méthotrexate entraîne une diminution d'environ 36 % de la clairance plasmatique orale du méthotrexate. On devra peut-être envisager de réduire la dose de méthotrexate en raison du risque de toxicité accrue associé à l'exposition prolongée au méthotrexate.

Sels d'or, antipaludéens, corticostéroïdes

Daypro peut être administré en association avec des sels d'or, des antipaludéens ou des corticostéroïdes pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte.

Chez les patients qui ont reçu un traitement antipaludéen concomitant, on a observé une fréquence nettement plus élevée de crampes et de douleurs musculaires, de saignements digestifs, de troubles de la vue et d'œdème des membres inférieurs. Chez les patients qui ont reçu des sels d'or en concomitance, on a observé nettement plus de somnolence, de troubles cutanés et de troubles ou de symptômes oto-rhino-laryngologiques.

De nombreuses études ont démontré que l'administration concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables digestifs tels que les ulcères et les saignements, surtout chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes, on a observé une fréquence significativement accrue de constipation, de dyspepsie et d'altération du goût.

Tacrolimus ou cyclosporine

Les effets de l'administration de tacrolimus ou de cyclosporine en concomitance avec l'oxaprozine n'ont pas été étudiés, mais la prise concomitante de l'un ou l'autre de ces deux agents et d'un AINS peut accroître les effets néphrotoxiques du tacrolimus ou de la cyclosporine, en raison des effets de l'AINS sur les prostaglandines rénales. L'administration concomitante d'oxaprozine et de tacrolimus ou de cyclosporine impose une surveillance de la fonction rénale.

Autres interactions médicamenteuses

On ne dispose d'aucune donnée sur les interactions médicamenteuses entre Daypro et les produits suivants : alcool, aminosides, myélosuppresseurs, butémide, cholestyramine, colchicine, cyclosporine, digoxine, indapamide, insuline, agents néphrotoxiques, suppléments potassiques, probénécide, acide valproïque et zidovudine.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi si le médicament interagissait avec certains aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas établi si le médicament interagissait avec certaines herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Des résultats faussement positifs aux dosages immunologiques de dépistage des benzodiazépines dans les urines ont été obtenus chez des patients traités par Daypro, en raison du manque de spécificité des épreuves de dépistage. Des résultats faussement positifs peuvent être obtenus pendant plusieurs jours après l'interruption du traitement par Daypro. Des épreuves de confirmation telles que le couplage chromatographie gazeuse-spectométrie de masse permettront de distinguer Daypro des benzodiazépines.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Envisager d'amorcer le traitement à une plus faible dose chez les personnes âgées. Dans le cas des patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave et de ceux qui sont sous hémodialyse, on recommande de ne pas administrer plus de 600 mg par jour et d'exercer une étroite surveillance.

Posologie recommandée et réglage posologique

Polyarthrite rhumatoïde : Amorcer le traitement à la dose de 1200 mg, 1 fois par jour. Cette dose peut être diminuée ou augmentée en fonction de la réponse du patient. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 1800 mg, ou encore 26 mg/kg, selon la moins élevée des 2 doses. Les doses supérieures à 1200 mg par jour ne doivent être administrées qu'aux patients qui pèsent plus de 50 kg, qui présentent des fonctions rénale et hépatique normales, qui sont exposés à un faible risque d'ulcère gastroduodéal et dont la gravité de la maladie justifie l'administration d'une dose maximale. Le médecin doit s'assurer que le patient tolère les doses moins élevées avant de passer à de plus fortes doses.

La dose de 1800 mg doit être fractionnée en 2 prises (1200 mg le matin et 600 mg le soir).

Arthrose : Amorcer le traitement à la dose de 1200 mg, 1 fois par jour. Cette dose peut être ramenée à 600 mg, 1 fois par jour, en fonction de la réponse du patient.

Chez les patients qui ont un faible poids corporel ou dont l'état est moins grave, une dose initiale de 600 mg, 1 fois par jour, peut être appropriée.

Dose oubliée

Le patient doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante au moment prévu.

Administration

Lors d'un essai clinique durant lequel on a administré Daypro (oxaprozine) à des volontaires sains après un repas, la quantité de médicament absorbé est demeurée inchangée tandis que la vitesse d'absorption a été légèrement ralentie. Daypro peut être administré par voie orale 1 ou 2 fois par jour avec des aliments ou du lait, suivant la posologie décrite ci-dessus pour obtenir une réponse optimale.

SURDOSAGE

Il n'y a eu aucun surdosage accidentel ni intentionnel du médicament lors des essais cliniques qui ont porté sur Daypro. Les symptômes du surdosage peuvent comprendre de la léthargie, de la somnolence, des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques. Ces symptômes sont en général corrigés par des mesures de soutien appropriées. Des hémorragies digestives et des comas se sont produits à la suite de surdosages par les AINS. Les cas d'hypertension, d'insuffisance rénale aiguë et d'insuffisance respiratoire sont possibles, mais rares. Des réactions anaphylactoïdes s'étant produites à la suite de l'ingestion de doses thérapeutiques d'AINS, elles peuvent également se manifester en cas de surdose. En cas de surdose par un AINS, on doit mettre en œuvre les mesures symptomatiques et de soutien appropriées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Une décontamination de l'intestin pourrait s'imposer chez les patients traités dans les 4 heures qui sont symptomatiques ou qui ont pris une surdose massive (de 5 à 10 fois la dose habituelle) : on peut provoquer des vomissements ou administrer du charbon activé (de 60 à 100 g chez l'adulte; de 1 à 2 g/kg chez l'enfant) et un purgatif osmotique. En raison du fort pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques, la diurèse forcée, l'alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémo perfusion risquent de ne pas être efficaces.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Daypro (oxaprozine) est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Le mode d'action de Daypro, comme celui des autres AINS, n'a pas encore été établi, mais on sait que l'oxaprozine inhibe la synthèse des prostaglandines.

Pharmacodynamie

Lors d'une étude avec permutation de 10 jours, pendant laquelle on a évalué l'état de la muqueuse gastrique par gastroscopie, on a étudié les effets de doses thérapeutiques de Daypro (1200 mg) et d'acide acétylsalicylique (3900 mg) sur la muqueuse gastrique et les pertes de sang dans les fèces chez des sujets sains. Daypro a entraîné significativement moins d'hémorragies et de saignements de la sous-muqueuse que l'AAS. La quantité moyenne des pertes de sang dans les selles provoquées par l'oxaprozine lors d'une étude de 2 semaines, durant laquelle les

investigateurs avaient administré aux patients des globules rouges autologues marqués au ^{51}Cr , était semblable à celle qui a été relevée avec le placebo au cours de la deuxième semaine, mais elle était significativement plus grande durant la première semaine. Les pertes de sang dans les fèces dues à l'oxaprozine étaient significativement moins importantes que celles causées par l'AAS tout au long de l'étude de 2 semaines.

On a également étudié les effets de l'oxaprozine sur la fonction rénale auprès de sujets sains et d'insuffisants rénaux. Dans les études de la clairance réalisées auprès de sujets sains en diurèse aqueuse prolongée, l'oxaprozine n'a entraîné aucune réduction aiguë de la filtration glomérulaire, n'a eu aucun effet sur la clairance totale du sodium, ni aucun effet à long terme sur la créatinine sérique, l'azote uréique du sang et la kaliémie. Chez les insuffisants rénaux dont la filtration glomérulaire était inférieure à 30 à 40 mL/min et chez les patients hémodialysés, on a observé une distribution plus importante de l'oxaprozine en raison d'une liaison diminuée aux protéines plasmatiques. La maladie rénale n'a pas eu pour effet de modifier la demi-vie biologique moyenne, malgré la réduction marquée de l'élimination urinaire de l'oxaprozine et de ses conjugués. Une étude portant sur l'administration de doses multiples chez des patients hémodialysés n'a mis en évidence aucune altération de la clairance totale ni de la clairance du médicament libre en présence de la maladie.

Pharmacocinétique

Tableau 1. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'oxaprozine dans une population d'adultes en santé

	C_{max} (µg/mL)	Clairance (mL/h/kg)	Volume de distribution (mL/kg)
Dose unique (1200 mg)	120	2,5	180
État d'équilibre	190	5,0	300

Absorption

L'oxaprozine est absorbée presque complètement dans le tube digestif, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) étant atteinte de 2 à 4 heures après l'administration du produit. La C_{max} moyenne est d'environ 120 µg/mL après l'administration d'une dose unique de 1200 mg et d'environ 190 µg/mL à l'état d'équilibre.

Au cours d'une étude dans laquelle Daypro (oxaprozine) était administré par voie orale à des sujets sains, l'ingestion de nourriture n'a pas influencé la quantité de médicament absorbée, mais elle a légèrement réduit la vitesse d'absorption de ce dernier. Aucune accumulation anormale du médicament n'a été observée chez les patients qui avaient reçu des doses multiples (1200 mg/jour) durant une période allant jusqu'à 6 mois.

Distribution

Aux concentrations thérapeutiques, plus de 99 % de l'oxaprozine se lie aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine. Le volume apparent de distribution passe de 180 mL/kg après

une dose unique à 300 mL/kg à l'état d'équilibre. Ces augmentations sont attribuables à la fixation non linéaire du médicament aux protéines.

Biotransformation

L'oxaprozine subit une biotransformation double. Ainsi, quelque 60 % du médicament sont oxydés en hydroxyoxaprozine I ou II et 30 % environ subissent une glycuronidation en acylglucuronide d'oxaprozine. Les deux tiers de ces métabolites inactifs sont éliminés dans l'urine et l'autre tiers, dans les selles. Après l'administration d'une dose par voie orale, environ 30 % du médicament sont récupérés dans l'urine sous forme de conjugués.

Moins de 5 % du médicament sont récupérés sous forme d'oxaprozine. Chez les cholécystectomisés, l'élimination dans la bile représente 5 % du médicament en 5 jours. L'oxaprozine n'induit pas sa propre biotransformation.

Excrétion

Chez l'humain, la demi-vie biologique moyenne de l'oxaprozine est d'environ 50 heures. La clairance corporelle totale de l'oxaprozine passe de 2,5 mL/h/kg après l'administration d'une dose unique de 1200 mg à 5,0 mL/h/kg à l'état d'équilibre.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

Des facteurs tels que l'âge et le sexe du patient n'influencent pas le sort de l'oxaprozine à l'état d'équilibre. Toutefois, le volume de distribution diminue à mesure que l'âge augmente (*voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Insuffisance cardiaque

La demi-vie d'élimination, le volume de distribution et la clairance corporelle totale du médicament libre après l'administration d'une dose unique ont été semblables chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et chez les sujets sains.

Insuffisance hépatique

Dans une étude portant sur le comportement pharmacocinétique d'une dose unique d'oxaprozine chez des patients atteints de cirrhose, on n'a décelé aucune variation de la demi-vie d'élimination ni de la clairance du médicament libre.

Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose orale unique de 600 mg, on a évalué le comportement pharmacocinétique de l'oxaprozine chez des patients atteints d'insuffisance rénale, des patients hémodialysés et des sujets sains. La clairance corporelle totale et la demi-vie d'élimination n'ont pas différencié considérablement entre les 3 groupes. Dans une étude portant sur l'administration de doses multiples, réalisée auprès de sujets en bonne santé et de patients présentant un taux normal d'albumine et traités par hémodialyse, la clairance corporelle totale et le volume de distribution du médicament libre étaient plus élevés chez les patients hémodialysés. On n'a noté aucune influence sur les concentrations totales d'oxaprozine ni aucun signe d'accumulation du médicament chez les sujets sains et les insuffisants rénaux. On recommande la prudence lorsqu'on administre l'oxaprozine à des patients atteints d'insuffisance rénale (*voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température de 15 à 25 °C, à l'abri de la lumière. Refermer hermétiquement le flacon après chaque utilisation.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les caplets Daypro (oxaprozine) dosés à 600 mg sont blancs, en forme de capsule, enrobés d'une pellicule transparente et sécables; ils portent l'inscription « DAYPRO » d'un côté et « 1381 » de l'autre.

Les caplets Daypro sont offerts dans des flacons en polyéthylène de haute densité munis de bouchons en plastique. Chaque flacon contient 100 caplets.

Les ingrédients non médicinaux qui entrent dans la composition des caplets d'oxaprozine comprennent : amidon de maïs, cellulose, dioxyde de titane, hypromellose, méthylcellulose, polacriline-potassium, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : oxaprozine

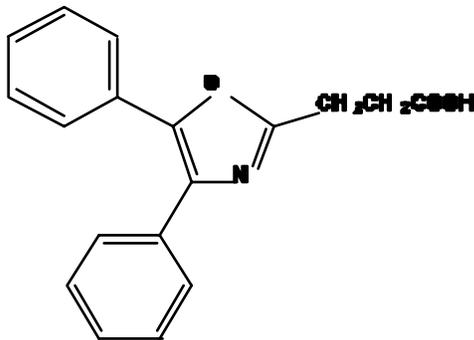
Nom chimique : acide 4,5-diphényl-2-oxalepropionique

Formule moléculaire : $C_{18}H_{15}NO_3$

Masse moléculaire : 293,32

Formule développée :

L'oxaprozine est un anti-inflammatoire non stéroïdien appartenant à la classe de l'acide propionique. Elle possède la structure chimique suivante :



Propriétés physicochimiques :

L'oxaprozine est une poudre de couleur blanche ou blanchâtre qui dégage une légère odeur et dont le point de fusion se situe à 162-163 °C. Elle est légèrement soluble dans l'alcool et insoluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques à répartition aléatoire menés sur Daypro n'étaient PAS conçus pour déceler des différences au chapitre des effets indésirables cardiovasculaires dans le contexte d'un traitement prolongé.

Polyarthrite rhumatoïde

On a montré l'innocuité et l'efficacité de l'oxaprozine (*dose quotidienne moyenne de 1200 mg 1 f.p.j.*) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte dans le cadre de 2 essais

cliniques comparatifs avec témoins actifs (ibuprofène à 300 mg 4 f.p.j.; AAS à 975 mg 4 f.p.j.) de longue durée. Ces études (ayant duré respectivement 6 et 12 mois) ont porté sur 377 patients au total, dont 188 ont reçu de l'oxaprozine.

Arthrose

On a montré l'innocuité et l'efficacité de l'oxaprozine (*dose quotidienne moyenne variant entre 600 et 1200 mg*) pour le traitement de l'arthrose chez l'adulte dans le cadre de 2 essais cliniques comparatifs avec témoin actif (dose quotidienne d'AAS variant entre 2600 et 3250 mg) de longue durée. Ces études (phase à double insu de 6 mois suivie d'une phase ouverte de 6 mois) ont porté sur 547 patients qui ont reçu de l'oxaprozine.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'oxaprozine a démontré des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques dans le cadre de différentes expériences menées chez l'animal.

Activité anti-inflammatoire : Chez le rat, l'administration par voie orale de 200 mg/kg d'oxaprozine a eu pour effet de prévenir l'inflammation aiguë (provoquée par l'injection de carragénine dans la patte). L'administration répétée par voie orale de doses de 200 à 500 mg/kg/jour d'oxaprozine a permis d'atténuer l'inflammation chronique (causée par l'implantation sous-cutanée de boulettes de coton chez des rats). L'oxaprozine protège également les articulations de l'enflure déclenchée par l'injection sous-plantaire de *Mycobacterium butyricum* (rats), par l'administration générale de 6-sulfanilamidoindazole (rats) et par les cristaux d'urate de sodium (chiens). Dans des cas d'arthrite à adjuvant (rats), l'administration par voie orale de 75 à 500 mg/kg d'oxaprozine a permis de prévenir l'apparition de lésions arthritiques primaires et secondaires.

Activité analgésique : L'oxaprozine a présenté des propriétés antinociceptives chez des souris en état de convulsions provoquées par l'administration de benzoquinone (de 10 à 100 mg/kg, par voie orale), lors d'un test d'inflammation de la patte chez le rat (Randall-Selitto) (DE_{50} = 200 mg/kg, par voie orale) et lors d'un test d'administration de décharges électriques au pied chez le singe (de 5 à 20 mg/kg, par voie orale). Chez le rat, l'oxaprozine administrée par voie orale à raison de 100 à 600 mg/kg ne s'est pas révélée efficace durant la technique du coup de queue, et elle n'a pas délogé la 3H -naloxone de ses sites de liaison aux récepteurs opiacés situés sur les membranes des cellules cérébrales. Ces observations démontrent que l'oxaprozine est un analgésique non narcotique.

Activité antipyrétique : L'administration par voie orale de 50 à 150 mg/kg d'oxaprozine a entraîné une réduction proportionnelle à la dose de la fièvre provoquée par l'injection sous-cutanée de levure de bière chez le rat.

L'oxaprozine a un début d'action rapide et son action s'exerce pendant plusieurs heures, comme en font foi les résultats de nombreux tests effectués sur différentes espèces animales. Le mode d'action de l'oxaprozine demeure inconnu. On sait que son effet anti-inflammatoire ne dépend pas de la libération de corticostéroïdes par les glandes surrénales, étant donné qu'elle s'est révélée efficace même chez les animaux surrénalectomisés.

On n'a pas encore déterminé si l'inhibition in vitro de la prostaglandine-synthétase par l'oxaprozine joue un rôle dans le mode d'action du médicament. C'est une propriété qu'ont toutefois en commun d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, p. ex., l'indométacine et l'AAS. L'oxaprozine s'est aussi révélée apte à freiner la diarrhée provoquée par l'acide arachidonique chez la souris.

La bradykinine est probablement l'un des nombreux médiateurs de l'inflammation. Par conséquent, le fait que l'oxaprozine parvienne à freiner la bronchoconstriction provoquée par la bradykinine pourrait être révélateur, même si elle ne modifie pas l'effet d'autres médiateurs éventuels (p. ex., l'histamine et la sérotonine).

Comme c'est le cas pour la phénylbutazone, l'oxaprozine a démontré des effets uricosuriques.

Étant donné que l'oxaprozine inhibe in vitro l'agrégation plaquettaire engendrée par l'acide arachidonique et le collagène, ce médicament pourrait, à l'instar de nombreux autres anti-inflammatoires acides, influencer sur la fonction plaquettaire et l'hémostase.

L'oxaprozine, comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, n'est pas complètement exempt de effets indésirables de nature digestive. Lors des études menées chez le rat, l'oxaprozine n'a toutefois pas occasionné d'adhérences ni d'ulcères de l'intestin, contrairement à l'indométacine et à la phénylbutazone. De plus, l'oxaprozine a provoqué nettement moins de saignements de la muqueuse et d'érosions gastriques que l'AAS, l'indométacine et la phénylbutazone après l'administration de doses orales produisant une efficacité anti-inflammatoire équivalente.

L'oxaprozine n'exerce aucune activité notable sur l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux central.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

Espèce	DL ₅₀ (intervalle de confiance à 95 %) mg/kg	
	Voie orale	Voie intrapéritonéale
Souris	1144 (939-1395)	316-335
Rat	918 (733-1150)	267 (246-290)

Les effets observés chez la souris adulte comprennent une diminution de l'activité motrice spontanée, l'ataxie, la perte du réflexe de redressement, les tremblements, les contractions fibrillaires des pattes et du corps et la bradypnée. Chez le rat, l'injection d'oxaprozine a entraîné une perte du réflexe de redressement et une chromodacryorrhée. La plupart des décès sont survenus en l'espace de 48 à 72 heures.

Chez le chien, l'oxaprozine administrée par voie orale à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg n'a pas entraîné la mort en raison de l'effet émétique constant du médicament.

Toxicité de doses multiples

Chez le rat albinos, l'administration d'oxaprozine par intubation gastrique pendant 2 semaines aux doses de 200, 400 ou 600 mg/kg/jour a entraîné les effets suivants : irritation digestive caractérisée par des hémorragies et des érosions; hémorragie du thymus et tuméfaction des ganglions mésentériques, et altération – essentiellement légère – de la masse grasse dans le foie. Lorsqu'on a ajouté le composé à la nourriture des rats sur une période de 6 mois, à raison de doses de 74, 157 ou 300 mg/kg/jour, on a observé à la dose la plus élevée (300 mg/kg) une réduction de la prise alimentaire et (ou) du gain de poids. Aucune altération histopathologique liée au médicament n'a été notée aux doses étudiées.

Chez les rats qui avaient reçu pendant 2 ans des doses d'oxaprozine de 54, 108 ou 216 mg/kg/jour, on a observé une augmentation importante de la concentration sérique moyenne de sodium chez tous les mâles traités ainsi que de la concentration sérique de chlorure chez les mâles qui avaient reçu la plus faible dose et la dose intermédiaire. Aucune variation liée au médicament n'a été relevée durant les épreuves hématologiques.

Les effets couramment observés chez les chiens ayant reçu de l'oxaprozine sur des périodes allant de 2 semaines à 6 mois étaient notamment les vomissements, les selles sanguinolentes et les irritations digestives. Aux doses de 75, 150 et 300 mg/kg/jour administrées durant l'étude de

6 mois, on a observé des cas de gastrite ulcéralive, d'atrophie du thymus, de dépression médullaire osseuse et de dégénérescence des tubes séminifères dont la fréquence était fonction de la dose administrée. Des tissus lymphoïdes autres que ceux du thymus se sont atrophiés, mais à un moindre degré. Aucune de ces altérations n'a été observée chez les chiens ayant reçu la dose de 37,5 mg/kg, mis à part un cas de dégénérescence focale des tubules séminifères chez un chien et un cas possible d'atrophie du thymus chez un autre chien. Au cours de cette étude, 11 des chiens ayant reçu le médicament (les 6 chiens du schéma posologique de 300 mg/kg, 3 des chiens du schéma posologique de 150 mg/kg et 1 chien de chacun des schémas posologiques de 75 et de 37,5 mg/kg) sont morts ou ont été sacrifiés pour mettre un terme à leur agonie. La plupart des chiens inclus dans l'étude de 6 mois ont présenté une diminution des protéines sériques totales, et le taux des électrolytes sériques était généralement réduit chez les chiens ayant reçu la dose élevée de 300 mg/kg.

Par ailleurs, le taux d'azote uréique du sang a augmenté et l'excrétion de la bromsulfaléine a diminué chez plusieurs chiens traités. Une neutrophilie, une augmentation des plaquettes et une altération possible du pouvoir de concentration des reins ont été observées au cours de l'étude de 6 mois. Dans une autre étude, les chercheurs ont amorcé le traitement médicamenteux chez des animaux plus vieux (âgés de 50 à 90 semaines) que ceux de l'étude antérieure. Après 1 an de traitement, l'examen histopathologique a révélé une gastrite chronique modérée chez un animal traité et des traces de cellules inflammatoires dans la muqueuse gastrique de plusieurs autres chiens ayant reçu la dose élevée (36 mg/kg); aucune autre altération histologique reliée au médicament n'a été relevée. Dans l'étude de 1 an, on a observé une diminution des protéines et globulines totales chez les chiennes du groupe ayant reçu la dose élevée (36 mg/kg). Chez tous les animaux ayant reçu le médicament, on a constaté une baisse de la bilirubine totale, de même qu'une diminution en début d'étude des paramètres érythrocytaires; vers la fin de l'étude de 1 an, ces paramètres étaient redevenus semblables à ceux des animaux témoins.

Dans une étude de détermination de la dose, les chercheurs ont décelé la présence de sang occulte dans les selles des singes ayant reçu l'oxaprozine à raison de 75 ou 150 mg/kg/jour. L'autopsie a mis en évidence une rubéfaction de la muqueuse et des lésions gastriques chez 2 des 3 animaux ayant reçu la dose élevée. Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite ainsi que le nombre de globules rouges avaient diminué chez les singes ayant reçu l'oxaprozine à raison de 75 ou 150 mg/kg. Dans une étude de 1 an durant laquelle on a administré l'oxaprozine à des doses de 18, 36 ou 54 mg/kg/jour, l'examen histopathologique a révélé une gastrite chronique non spécifique chez des animaux de chaque groupe y compris le groupe témoin. Cependant, chez 5 animaux traités, la gastrite s'est révélée un peu plus grave que chez les témoins. Aucune variation liée au médicament n'a été observée dans les paramètres de la chimie sérique et de l'examen des urines.

Génotoxicité

L'oxaprozine n'exerce aucun pouvoir mutagène, comme en ont fait foi les résultats de divers tests : test d'Ames, test de mutation directe sur *Schizosaccharomyces pombe*, test des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO), test de mesure des lésions de l'ADN et

de réparation de l'ADN chez *Saccharomyces cerevisiae*, test d'échange de chromatides sœurs (SCE) au moyen de cellules ovariennes de hamsters chinois, test cytogénétique in vitro sur des lymphocytes humains et 2 tests cytogénétiques in vivo, le premier pour évaluer la formation de micronoyaux dans des érythrocytes de souris et le deuxième pour déceler les aberrations chromosomiques dans des cellules de moelle osseuse de rats. Des résultats négatifs ont également été obtenus pour l'oxaprozine au test in vitro de transformation en cellules néoplasiques des cellules Balb/3T3.

Cancérogenèse

Lors d'études d'une durée de 2 ans menées chez le rat et la souris, aucun signe de cancérogénicité n'a été observé avec l'oxaprozine administrée par voie orale à des doses pouvant atteindre 225 mg/kg/jour. Dans une étude d'une durée de 2 ans menée chez le rat, on a relevé des adénomes des cellules interstitielles testiculaires dans l'ensemble des groupes (dose de 0, 54, 108 ou 216 mg/kg). La fréquence de cette tumeur était de 5/117 dans le groupe témoin, de 4/60 dans le groupe de la faible dose, de 2/58 dans le groupe de la dose intermédiaire et de 7/58 dans le groupe de la dose élevée. Dans une étude de 2 ans menée par la suite chez le rat, dans laquelle des rats mâles ont été répartis en 2 groupes seulement (témoin et dose élevée), la fréquence d'adénomes des cellules interstitielles testiculaires a été, respectivement, de 5/174 et de 13/238, résultat qui ne témoigne pas d'une différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Dans l'étude menée chez la souris, on a constaté une augmentation significative sur le plan statistique des cas de carcinome hépatocellulaire chez les mâles exposés à la dose élevée et une fréquence accrue d'adénomes hépatocellulaires chez les mâles ayant reçu la dose intermédiaire. Ces augmentations traduisent une réponse exagérée d'une lésion préexistante chez les mâles témoins.

Toxicité – Reproduction et développement

Études de reproduction

Les études sur la reproduction n'ont révélé aucune altération de la fertilité chez le rat mais, à l'instar des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant un effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, l'oxaprozine a eu un effet défavorable sur la parturition, comme en font foi les cas de dystocie et de rétention fœtale chez les mères exposées aux doses de 100 ou de 200 mg/kg/jour.

Parmi les rates à qui on avait administré des doses d'oxaprozine de 50, 100 et 200 mg/kg/jour, on a noté un retard de mise bas chez une rate du segment III (femelles ayant reçu le médicament à partir du 15^e jour après l'accouplement et jusqu'au 21^e jour de lactation inclusivement) exposée à la dose élevée, ainsi qu'un échec de mise bas chez 2 rates exposées à la dose intermédiaire et 2 rates exposées à la dose élevée du segment I-B (femelles ayant reçu le médicament à partir du 14^e jour avant l'accouplement et jusqu'au 21^e jour de lactation inclusivement). L'autopsie a révélé la présence de fœtus morts dans l'utérus ou le col de l'utérus. Dans une deuxième étude, ces constatations ont été corroborées comme suit :

- i. mises bas normales chez les rates témoins, sauf dans le cas d'une rate chez qui une

blesse survenue entre les 23^e et 24^e jours de gestation pourrait avoir nui à la parturition;

- ii. un certain pourcentage de mères ayant reçu le médicament n'avaient pas mis bas tous leurs petits au 24^e jour de gestation;
- iii. « l'indice des naissances vivantes » était moins élevé dans le groupe des mères ayant reçu le médicament que dans le groupe des mères témoins;
- iv. trois (3) des mères ayant reçu le médicament sont mortes vers le moment de la parturition. L'autopsie des rates n'a révélé aucune affection macroscopique chez les mères du segment I-B. Les 2 mères du segment III présentaient des zones diffuses d'érosion stomacale et du sang dans les intestins, un indice de stress. Lorsqu'elles sont mortes, les 3 mères avaient encore quelques petits ou tous leurs petits dans l'utérus. Après l'administration d'oxaprozine à la génération parentale (P₁), on n'a constaté aucun effet sur le développement, le comportement et la performance de reproduction de la génération F₁ ni sur le développement de la génération F₂.

Études de tératologie

Administrée à raison de 50, 100 et 200 mg/kg/jour, l'oxaprozine a été bien tolérée par les souris et les rates, dont les fœtus se sont développés normalement. Lors d'une étude préliminaire de tératologie dans laquelle 5 rates ont reçu des doses de 500, 750 ou 1000 mg/kg (soit 20, 31 ou 42 fois la dose habituelle chez l'humain), administrées du 6^e au 15^e jour inclusivement de la gestation, on a observé les deux anomalies fœtales suivantes : l'un des fœtus d'une mère ayant reçu la dose intermédiaire présentait une anomalie de rotation à une patte et l'un des fœtus d'une mère exposée à la dose élevée accusait une mâchoire supérieure réduite et une exencéphalie. On a dénombré 58 fœtus viables dans le groupe de la dose intermédiaire et 37 dans le groupe de la dose élevée.

Dans une étude préliminaire menée chez le lapin, on a observé une diminution du nombre des petits par portée et une baisse du poids moyen des portées dans les groupes ayant reçu 30, 50 ou 70 mg/kg d'oxaprozine, tandis que le poids moyen des fœtus n'avait diminué que dans le groupe exposé à la dose de 70 mg/kg. Après l'administration d'oxaprozine à des doses de 7,5, 15,0 et 30,0 mg/kg/jour à des lapines hollandaises (12 par groupe) durant la période de l'organogenèse, on n'a pas relevé de différence statistiquement significative dans le nombre moyen de fœtus viables ni dans le pourcentage de pertes fœtales. Deux (2) des 72 fœtus des femelles exposées à la faible dose présentaient des malformations, soit un cas d'acéphalie et un cas de fente palatine. Aucun des fœtus des lapines ayant reçu la dose intermédiaire ne présentait de malformation. Trois (3) des 70 fœtus des femelles ayant reçu la dose élevée présentaient les malformations suivantes : un cas de distension abdominale marquée avec hypertrophie du cœur, kyste rectal et un rein logé dans la musculature dorsale, un cas d'exencéphalie et de gastroschisis et un cas de malformations évidentes, c'est-à-dire cranio-rachischisis, gastroschisis, œil ouvert et difformité possible des pattes avant et arrière et de la queue. Les 2 derniers fœtus provenaient de la même mère.

BIBLIOGRAPHIE

1. Appelrouth DJ, Chodock AL, Niller JL, Powell WR. A comparison of single daily doses of oxaprozin with multiple daily doses of ibuprofen for the treatment of rheumatoid arthritis. *Seminars Arthritis Rheumat* 1986;15(3):54-8.
2. Audet PR, Knowles JA, Troy SM, Walker BR, Morrison G. Effect of chronic renal failure on oxaprozin multiple dose pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Therap* 1988;44:303-9.
3. Barber JV, Collins RL, Kitridou RC, Lehman DH, Wenger ME, Wold RT. The efficacy and safety of single daily doses of oxaprozin in the treatment of rheumatoid arthritis: a comparison with aspirin. *Seminars Arthritis Rheumat* 1986; 15(3):47-53.
4. Brown CR Jr. The efficacy and safety of oxaprozin versus ibuprofen: Pooled results of double-blind trials in rheumatoid arthritis. *Drug Therapy* 1993;23(3S):31-35.
5. Caldwell JR, Altman RD, Burch FX, Calin A. Treatment of ankylosing spondylitis with oxaprozin: a comparison with indomethacin. *Seminars Arthritis Rheumat* 1986;15(3):95-100.
6. Chiang ST, Morrison G, Knowles JA, Ruelius HW, Walker BR. Oxaprozin disposition in renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31:509-15.
7. Chiang ST, Knowles JA, Hubsher JA, Ruelius HW, Walker BR. Effects of food on oxaprozin bioavailability. *J Clin Pharmacol* 1984;24:381-385.
8. Dahl SL, Ward JR. Efficacy and tolerability of oxaprozin in the elderly. *Seminars Arthritis Rheumat* 1986;15(3):40-6.
9. Ginsberg F, Famaey JP. A double-blind, parallel trial of oxaprozin versus naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 1984;8:689-95.
10. Goldstein CS, Walker BR, Goldfarb S. The comparative effects of oxaprozin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function. *Seminars Arthritis Rheumat* 1986;15(3):27-24.
11. Greenblatt DJ, Matlis R, Scavone JM, Blyden GT, Harmatz JS, Shader RI. Oxaprozin pharmacokinetics in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:373-8.
12. Greenblatt DJ, Scavone JM. Pharmacokinetics of oxaprozin and other nonsteroidal antiinflammatory agents. *Semin Arthritis Rheum*, February 1986;15(2S):18-26.
13. Hale VG, Bashaw ED, Miller LG. Pharmacokinetics of oxaprozin. *Clin Pharm* 1993;12:255-6.
14. Janssen FW, Jusko WJ, Chiang ST, Kirkman SK, Southgate PJ, Coleman AJ, Ruelius HW. Metabolism and kinetics of oxaprozin in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27:352-62.

15. Kaye BR. Evaluation of the efficacy of oxaprozin: Comparative clinical trial with piroxicam in patients with osteoarthritis of hip or knee joint. *Drug Ther* 1993;23(3S):17-20.
16. Kitridou RC. The efficacy and safety of oxaprozin versus aspirin: Pooled results of double-blind trials in rheumatoid arthritis. *Drug Therapy* 1993;23(3S):21-25.
17. Kolodny AL, Klipper AR, Harris BK, Howard FM, Kahn CB, Riskin WG, Weaver AL, Willkens RF. The efficacy and safety of single daily doses of oxaprozin in the treatment of osteoarthritis: a comparison with aspirin. *Seminars Arthritis Rheumat* 1986;15:72-9.
18. Kurowski M, Thabe H. The Transsynovial Distribution of Oxaprozin. *Agents and Actions* 1989;27:458-60.
19. Lanza FL, Hubsher JA, Walker BR. Gastroscopic evaluation of the effect of aspirin and oxaprozin on the gastric mucosa. *J Clin Pharmacol* 1981;21:157-61.
20. Lussier A, LeBel E, Tetreault L. Gastrointestinal blood loss of oxaprozin and aspirin with placebo control. *J Clin Pharmacol* 1982;22:173-8.
21. Makarowski W, Weaver A, Rubin B, Caldwell J, McMahon FG, Noveck RJ, Lee D, Offenbergh H, Sack M, Sikes D, Trapp R, Rush S, Kuss M, Ganju J, Bocanegra TS, Ratliff JM. The efficacy, tolerability and safety of 1200 mg/d of oxaprozin and 1500 mg/d of nabumetone in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *Clinical Therapeutics* 1996;18(1):1-11.
22. Mitnick PD, Greenberg A, Deoreo PB, Weiner BM, Coffman TM, Walker BR, Agus ZS, Goldfarb S. Effects of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs, indomethacin and oxaprozin, on the kidney. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:680-9.
23. Ochs HR, Greenblatt DJ, Knuchel M. Oxaprozin pharmacokinetics in patients with congestive heart failure. *Arzneim - Forch/Drug Res* 1986;36(II)Nr. 12:1837-1840.
24. Powell VR, Miller JL, Sheldon WB. Once-daily oxaprozin and piroxicam compared in osteoarthritis. *Seminars Arthritis Rheumat* 1986;15(3):80-5.
25. Reynolds WJ, Shaar SF, Buik A, Lancee WJ. Oxaprozin: a once-daily treatment regimen in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1979;6:345-50.
26. Rosenthale ME, Begany AJ, Dervinis A, Malis JL, Shriver DA, Datko LJ, Gluckman MI. Anti-inflammatory properties of 4,5-diphenyl-2-oxazolepropionic acid (oxaprozin). *Agents Action* Aug 1974;4:151-9.
27. Waxman J. The efficacy and safety of oxaprozin versus piroxicam: Pooled results of double-blind trials in osteoarthritis. *Drug Therapy* 1993;23(3S):13-16.
28. Weaver A, Rubin B, Caldwell J, McMahon FG, Lee D, Makarowski W, Offenbergh H, Sack M, Sikes D, Trapp R, Rush S, Kuss M, Ganju J, Bocanegra TS. Comparison of the efficacy and safety of oxaprozin and nabumetone in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *Clinical Therapeutics* 1995;17(4):735-744.
29. Zuccollo R, Mackinnon MJ, Fraser KM, Hall SM, Palmer DG. Oxaprozin and sulindac in rheumatoid arthritis: A double-blind comparative trial. *Curr Med Res Opin* 1983;8:302-9.

30. Information Letter, Health Protection Branch. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. DD-33; August 21, 1985.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

DAYPRO (oxaprozine)

Veillez relire le présent dépliant chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance, car il pourrait contenir de nouveaux renseignements.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation de Daypro pour la vente au Canada, à votre intention. Vous N'Y TROUVEREZ DONC PAS tous les renseignements pertinents au sujet de Daypro. Consultez régulièrement votre médecin et votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de votre santé et des médicaments que vous prenez, quels qu'ils soient.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit Daypro (oxaprozine), qui est utilisé pour traiter les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose.

Les effets de ce médicament :

Daypro (oxaprozine), en sa qualité d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), contribue à soulager la douleur, l'enflure et la raideur articulaires en réduisant la production de certaines substances (prostaglandines) et en aidant à maîtriser l'inflammation. Daypro ne guérit PAS votre maladie, mais il favorise la suppression de l'inflammation et des effets néfastes de l'inflammation sur les tissus. Daypro ne réduira la douleur et l'enflure que tant et aussi longtemps que vous le prenez.

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

NE PRENEZ PAS Daypro si l'un des cas suivants s'applique à vous :

- pontage cardiaque (prévu ou récent)
- insuffisance cardiaque grave non maîtrisée
- hémorragie au cerveau ou tout autre trouble de type hémorragique
- grossesse en cours (28 semaines ou plus)
- allaitement (en cours ou prévu)
- allergie à l'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine ») ou à un autre AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien)
- ulcère actif
- présence de saignements de l'estomac ou de l'intestin
- maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- maladie du foie (évolutive ou grave)
- maladie du rein (grave ou en aggravation)
- taux élevé de potassium dans le sang

Les patients qui prenaient un médicament de la même classe que Daypro à la suite d'une chirurgie du cœur (comme un pontage aortocoronarien) étaient plus exposés à une crise cardiaque, à un accident vasculaire cérébral (AVC), à la formation de caillots dans les jambes ou les poumons, aux infections ou à d'autres complications que ceux qui N'EN PRENAIENT PAS.

La prise de Daypro n'est pas recommandée pour les personnes de moins de 18 ans, car la sûreté et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

L'ingrédient médicamenteux :

Oxaprozine

Les ingrédients non médicamenteux importants :

Amidon de maïs, cellulose, dioxyde de titane, hypromellose, méthylcellulose, polacriline-potassium, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium

La présentation :

Caplets dosés à 600 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Consultez votre médecin pour discuter des autres possibilités de traitement que Daypro si l'un des cas suivants s'applique, ou s'est déjà appliqué, à vous :

- crise cardiaque ou angine
- AVC ou mini-AVC
- perte de la vision
- grossesse en cours (moins de 28 semaines)
- insuffisance cardiaque

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre Daypro si l'une des affections ou situations suivantes s'applique à vous :

- haute pression
- taux élevé de cholestérol
- diabète ou régime faible en sucre
- athérosclérose
- mauvaise circulation sanguine dans les membres
- tabagisme actuel ou passé
- maladie du rein ou troubles urinaires
- antécédents d'ulcère ou d'hémorragie à l'estomac ou aux intestins
- antécédents d'hémorragie au cerveau
- troubles hémorragiques
- antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme l'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine »), le célécoxib, le

diclofénac, le diflunisal, l'étodolac, le fénoprophène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le kétorolac, l'acide méfénamique, le méloxicam, la nabumétone, le naproxen, l'oxaprozine, le piroxicam, le rofécoxib, le sulindac, le ténoxicam, l'acide tiaprofénique, la tolmétine ou le valdécoxib (cette liste n'est PAS complète)

- antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'une inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire
- diète spéciale, par exemple à faible teneur en sel ou en sucre
- autre problème de santé comme la consommation excessive d'alcool

De plus, avant de prendre ce médicament, vous devez avertir votre médecin si vous planifiez une grossesse.

DURANT le traitement par Daypro :

- Si vous devez consulter un autre médecin, un dentiste, un pharmacien ou un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez Daypro, surtout si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.
- Ne buvez PAS de boissons alcoolisées, car vous risquez davantage d'avoir des troubles d'estomac.
- Daypro pouvant provoquer une baisse de la fertilité, il n'est pas recommandé chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir. Ces femmes devront songer à cesser de prendre Daypro.
- Si vos symptômes d'arthrite ne sont pas soulagés ou qu'un autre problème survient, consultez votre médecin.
- Signalez à votre médecin tout effet indésirable. Cette précaution est très importante, car elle peut faciliter le dépistage précoce et la prévention d'éventuelles complications.
- Les bilans de santé réguliers sont essentiels.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez aussi un médicament (sur ordonnance ou en vente libre) appartenant à l'une des catégories suivantes (cette liste n'est PAS complète) :

- aspirine (AAS) ou autres AINS (p. ex., l'AAS, le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétorolac, le méloxicam ou le naproxen)
- antidépresseurs
 - inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS; p. ex., le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine ou la sertraline)
- antipaludéens
- bêtabloquants
- médicaments pour la pression artérielle

- inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine; p. ex., l'énalapril, le lisinopril, le perindopril ou le ramipril)
- ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II; p. ex., le candésartan, l'irbésartan, le losartan ou le valsartan)

- anticoagulants (p. ex., la warfarine, l'AAS ou le clopidogrel)
- cimétidine/ranitidine
- corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes; p. ex., la prednisone)
- cyclosporine/tacrolimus
- diurétiques (p. ex., le furosémide ou l'hydrochlorothiazide)
- sels d'or
- glyburide
- lithium
- méthotrexate
- hypoglycémifiants oraux (médicaments contre le diabète)
- phénytoïne

Ne prenez pas d'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine »), de produits renfermant de l'AAS, ni d'autres médicaments pour soulager les symptômes d'arthrite tant que vous prenez Daypro, sauf sur l'avis de votre médecin.

Même si vous prenez Daypro, votre médecin peut vous prescrire de faibles doses d'AAS (acide acétylsalicylique ou « aspirine ») pour éclaircir votre sang, dans le but de réduire votre risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). Ne prenez que la quantité prescrite par votre médecin. Vous risquez davantage d'avoir des maux d'estomac et des lésions à l'estomac si vous prenez à la fois Daypro et de l'AAS que si vous prenez Daypro seulement.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Problème médical	Dose de départ	Dose maximale (par jour)
Polyarthrite rhumatoïde	1200 mg, 1 fois par jour	1800 mg (1200 mg le matin et 600 mg le soir)
Arthrose	1200 mg, 1 fois par jour (elle pourrait être ramenée à 600 mg, 1 fois par jour, par votre médecin)	1200 mg, 1 fois par jour

Daypro se prend habituellement 1 fois par jour, après le repas du matin ou avec des aliments ou du lait. Il peut arriver que le médecin vous dise de prendre Daypro 2 fois par jour. Dans ce cas, vous devrez prendre la première dose le matin et la deuxième le soir. Quand on prend Daypro 2 fois par jour, la dose du matin peut être plus élevée que celle du soir. Pour réduire les dérangements d'estomac, prenez ce médicament immédiatement après un repas ou avec des aliments ou du lait. Restez en position assise ou debout (évitiez de vous allonger) de 15 à 30 minutes après avoir pris ce médicament, ce qui aidera à

prévenir l'irritation qui pourrait vous causer de la difficulté à avaler.

Lorsque vous prenez Daypro, suivez les directives de votre médecin. **NE PRENEZ PAS de doses plus fortes, NI plus fréquentes que celles qu'il vous a prescrites, et NE POURSUIVEZ PAS le traitement au-delà de la période recommandée. Idéalement, prenez la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible.** Le fait de prendre Daypro en quantité excessive peut augmenter le risque d'effets indésirables et parfois dangereux, surtout chez les personnes âgées, les personnes atteintes de plusieurs maladies et celles qui prennent d'autres médicaments.

Si vous devez prendre Daypro pendant plus de 7 jours, consultez votre médecin à intervalles réguliers, afin qu'il puisse vérifier votre état de santé et s'assurer que ce médicament ne vous cause pas d'effets indésirables. Assurez-vous de prendre Daypro régulièrement selon les directives de votre médecin. Dans certains cas d'arthrite, il peut s'écouler jusqu'à 2 semaines avant que les effets du traitement se fassent pleinement sentir. Durant le traitement, il se peut que votre médecin modifie la dose que vous prenez en fonction de votre réponse au traitement.

Ce médicament a été prescrit pour l'affection dont vous souffrez. N'en donnez PAS à une autre personne, car cela pourrait lui faire du tort, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.

L'emploi de Daypro n'est PAS recommandé chez les patients de moins de 18 ans, car la sûreté et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez ce type de patients.

Dose oubliée :

Sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment prévu.

Surdose :

Les symptômes du surdosage peuvent comprendre de la léthargie, de la somnolence, des nausées, des vomissements et des douleurs à l'estomac. Si vous croyez que vous avez pris une trop grande quantité de Daypro, une consultation médicale d'urgence s'impose, et ce, même si vous n'observez aucun signe de malaise ou d'intoxication.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Daypro peut causer certaines réactions indésirables, surtout durant le traitement de longue durée ou à fortes doses. Ces réactions peuvent nécessiter l'attention d'un médecin lorsqu'elles se manifestent. Faites part à votre médecin de tous les symptômes et effets indésirables que vous observez en cours de traitement.

Daypro peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Soyez vigilant lorsque vous devez conduire ou participer à des

activités qui demandent beaucoup d'attention. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de vertige après avoir pris Daypro, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machinerie.

Daypro 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 médecin.

Consultez IMMÉDIATEMENT votre médecin si vous avez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres symptômes évoquant une grippe, surtout s'ils s'accompagnent, ou sont suivis peu après, d'une éruption cutanée. Il pourrait s'agir des signes avant-coureurs d'une GRAVE RÉACTION ALLERGIQUE au médicament.

Consultez immédiatement votre médecin si vous ressentez une faiblesse inexplicable, si vous vomissez du sang, si vous remarquez du sang dans vos selles ou si celles-ci sont noires pendant le traitement.

Il semble que les personnes âgées et celles qui sont frêles ou affaiblies soient plus sensibles aux effets indésirables des médicaments ou qu'elles en éprouvent plus souvent.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE		
Symptôme	CESSEZ de prendre Daypro et consultez un médecin SUR-LE-CHAMP	CESSEZ de prendre Daypro et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Selles sanguinolentes ou noirâtres	✓	
Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou sensation de serrement dans la poitrine	✓	
Éruption cutanée, urticaire ou enflure, démangeaisons	✓	
Vue brouillée ou autres troubles de la vue	✓	
Modification de la quantité d'urine produite ou de la couleur de l'urine (rouge ou brune)	✓	
Douleur ou difficulté ressentie au moment d'uriner		✓
Enflure des pieds ou des mollets; prise de poids		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme	CESSEZ de prendre Daypro et consultez un médecin SUR-LE-CHAMP	CESSEZ de prendre Daypro et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Vomissements ou indigestion persistante, nausées, maux d'estomac ou diarrhée		✓
Coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, avec ou sans démangeaisons		✓
Malaise, fatigue, perte d'appétit		✓
Maux de tête, raideur du cou		✓
Confusion mentale, dépression		✓
Étourdissements, vertige		✓
Troubles de l'audition		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez tout autre symptôme pendant votre traitement par Daypro, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament à une température de 15 à 25 °C, à l'abri de la lumière.

Ne gardez PAS de médicaments périmés ni de médicaments dont vous n'avez plus besoin. Tout médicament périmé ou non utilisé devrait être retourné au pharmacien.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 866-234-2345
 par télécopieur (numéro sans frais) : 866-678-6789
 par courriel : cadrmpp@hc-sc.gc.ca

par courriel :
Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)
Direction des produits de santé commercialisés
SANTÉ CANADA
 Pré Tunney, IA : 0701C
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada Inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 19 décembre 2007