

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

DARVON-N^{MD}

napsylate de propoxyphène

capsules de 100 mg

Analgésique

PALADIN LABS INC.
6111, ave Royalmount, bureau 102
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de préparation :
27 mars 2009

N^o de contrôle : 128686

^{MD} Marque déposée de PALADIN LABS INC.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

DARVON-N

napsylate de propoxyphène

capsules de 100 mg

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Analgésique

EFFET

Le propoxyphène est un agent analgésique narcotique léger à action centrale, dont la structure est apparentée à la méthadone.

Des doses équimolaires de napsylate de propoxyphène ou de chlorhydrate de propoxyphène fournissent des concentrations plasmatiques similaires. À la suite de l'administration de 100, 200 ou 300 mg de napsylate de propoxyphène, la biodisponibilité du propoxyphène est équivalente à celle de 65, 130 ou 195 mg de chlorhydrate de propoxyphène. Des concentrations plasmatiques élevées de propoxyphène sont atteintes en 2 à 2 heures 1/2. Après une dose orale de 100 mg de napsylate de propoxyphène, les

niveaux de plasma maximaux de 0,05 à 0,1 mg/mL sont atteints. Le sel de napsylate tend à être absorbé plus lentement que le chlorhydrate. À des doses thérapeutiques ou proches de celles-ci, cette différence est petite comparée à celle constatée parmi les sujets et les doses, mais le taux d'absorption de doses très importantes de sel de napsylate est significativement inférieur à celui des doses équimolaires de chlorhydrate.

Des doses répétées de propoxyphène à des intervalles de 6 heures entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques, avec un plateau après la neuvième dose à 48 heures. Le propoxyphène est métabolisé en norpropoxyphène dans le foie. Le propoxyphène a une demi-vie de 6 à 12 heures, tandis que celle du norpropoxyphène est de 30 à 36 heures. Le norpropoxyphène exerce un effet déprimeur substantiellement moindre sur le système nerveux central comparé au propoxyphène mais un effet anesthésique local plus important, similaire à celui de l'amitriptyline et des agents anti-arythmiques, tels que la lidocaïne et la quinidine. Dans des études sur l'animal dans lesquelles le propoxyphène et le norpropoxyphène sont perfusés continuellement en grandes quantités, le temps de conduction intracardiaque (intervalles PR et QRS) était prolongé. Tout retard de conduction intracardiaque attribuable à de fortes concentrations de norpropoxyphène peut être relativement long.

INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

Darvon-N est indiqué pour le soulagement de la douleur légère à modérée.

CONTRE-INDICATIONS

Darvon-N est contre-indiqué chez les personnes qui ont présenté une hypersensibilité à ce médicament.

AVERTISSEMENTS

NE PAS PRESCRIRE LE PROPOXYPHÈNE AUX PATIENTS SUICIDAIRES OU À RISQUE D'ACCOUTUMANCE.

PRESCRIRE LE PROPOXYPHÈNE AVEC PRUDENCE AUX PATIENTS QUI PRENNENT DES TRANQUILLISANTS OU DES ANTIDÉPRESSEURS ET AUX PATIENTS QUI CONSOMMENT TROP D'ALCOOL.

AVISEZ VOS PATIENTS DE NE PAS DÉPASSER LA DOSE RECOMMANDÉE ET DE LIMITER LEUR CONSOMMATION D'ALCOOL.

Les produits de propoxyphène, en doses excessives, seuls ou en association avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, sont une cause majeure de mort associée au médicament. La mortalité dans la première heure suivant une surdose n'est pas inhabituelle.

Le propoxyphène ne doit pas être pris en doses supérieures à celles recommandées. La prescription judicieuse de propoxyphène est essentielle à l'utilisation sécuritaire de ce

médicament. L'utilisation d'analgésiques non narcotiques devrait être envisagée pour les patients déprimés ou suicidaires. Les patients doivent être informés des risques que présente l'utilisation concomitante de produits de propoxyphène et d'alcool en raison des effets additifs potentiellement graves de ces agents sur le SNC. À cause de ses effets dépresseurs additifs, le propoxyphène doit être prescrit avec prudence aux patients dont la pathologie nécessite l'administration concomitante de sédatifs, calmants, relaxants musculaires, antidépresseurs, ou autres médicaments dépresseurs du SNC. Les patients doivent être informés des effets dépresseurs additifs de ces combinaisons.

Nombreux sont les décès associés au propoxyphène qui ont été constatés chez des patients présentant des antécédents de troubles émotionnels ou d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, ainsi que des antécédents d'abus de tranquillisants, d'alcool, et d'autres médicaments actifs sur le SNC. Certains décès ont résulté d'une ingestion accidentelle de quantités excessives de propoxyphène seul ou en combinaison avec d'autres médicaments.

Pharmacodépendance :

Le propoxyphène, pris en doses supérieures à celles recommandées pendant une longue période de temps, peut produire une pharmacodépendance caractérisée par une dépendance psychologique et, moins souvent, par une tolérance et une dépendance physiques. Le propoxyphène ne réduit que partiellement le syndrome de sevrage chez les personnes présentant une dépendance physique à la morphine ou à d'autres narcotiques. La tendance à l'abus de propoxyphène est qualitativement similaire à celle de la codéine

bien que quantitativement inférieure, et le propoxyphène doit être prescrit avec le degré de prudence approprié à l'utilisation de codéine.

Utilisation chez les patients ambulants :

Le propoxyphène peut perturber les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la performance de tâches potentiellement dangereuses, telles que la conduite d'une voiture ou la manœuvre de machinerie. Le patient doit donc en être informé.

PRÉCAUTIONS

Interactions médicamenteuses :

L'effet dépressur du propoxyphène sur le SNC est additif à celui d'autres dépressur du SNC, y compris l'alcool.

Utilisation pendant la grossesse :

La sécurité de son utilisation pendant la grossesse n'a pas été établie relativement aux effets indésirables éventuels sur le développement fœtal. Des cas de symptômes de sevrage chez le nouveau-né ont été signalés à la suite de son utilisation pendant la grossesse. Par conséquent, le propoxyphène ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes sauf si, d'après l'avis de leur médecin, les avantages potentiels l'emportent sur les risques éventuels.

Utilisation par les mères allaitantes :

Des niveaux bas de propoxyphène ont été détectés dans le lait humain. Dans des études post-partum sur des mères allaitantes qui prenaient du propoxyphène, aucun effet indésirable n'a été noté chez les bébés nourris au sein.

Utilisation chez les enfants :

Le propoxyphène n'est pas recommandé pour les enfants, car l'expérience clinique documentée est insuffisante pour déterminer l'innocuité et une posologie appropriée dans le groupe d'âge pédiatrique.

Confusion, anxiété, et tremblements ont été signalés chez quelques patients qui prenaient du propoxyphène en association avec de l'orphénadrine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets secondaires tels que des étourdissements, maux de tête, sédation, somnolence, excitation paradoxale, insomnie, érythème, et troubles gastro-intestinaux (y compris nausées, vomissements, douleur abdominale et constipation) peuvent se produire avec les doses recommandées de Darvon-N. L'euphorie, la dysphorie et des troubles visuels mineurs ont également été signalés.

L'ingestion chronique de propoxyphène en doses supérieures à 800 mg par jour a causé des convulsions et des psychoses toxiques. Une seule dose de 1 200 mg de napsylate de propoxyphène a causé des convulsions.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Symptômes :

Les manifestations de surdosage aigu avec du propoxyphène sont similaires à celles du surdosage narcotique et comprennent la dépression respiratoire (une baisse du taux respiratoire et/ou du volume tidal, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une somnolence extrême menant à la stupeur ou à un coma, une constriction initiale de la pupille suivie d'une dilatation à mesure que l'hypoxie augmente, et le collapsus cardiovasculaire. Outre ces caractéristiques typiques de l'empoisonnement narcotique, les convulsions focales et généralisées constituent un aspect dominant de la plupart des cas d'empoisonnement grave au propoxyphène, et des arythmies cardiaques ainsi que des œdèmes pulmonaires ont parfois été signalés. L'apnée, des arrêts cardiaques et des décès ont été signalés.

Traitement :

Il faut d'abord assurer le rétablissement d'un échange respiratoire adéquat grâce à une intubation et une ventilation contrôlée ou assistée. L'antagoniste opioïde, le naloxone, est un antidote spécifique pour soigner la dépression respiratoire causée par le propoxyphène.

Une dose appropriée d'un de ces antagonistes devrait être administrée, préférablement par voie intraveineuse, avec des efforts concomitants de ressuscitation respiratoire, et l'antagoniste devrait être répété, selon le besoin, à des intervalles de 20 à 30 minutes, jusqu'à ce que l'état du patient demeure satisfaisant. La durée d'action de l'antagoniste peut être brève. En l'absence d'une réaction suivant l'administration de 10 mg de naloxone, le diagnostic de toxicité au propoxyphène devrait être questionné. (La nalorphine et le levallorphanne peuvent être utilisés si le naloxone n'est pas disponible, mais ces agents ne sont pas aussi satisfaisants que le naloxone).

Les gaz sanguins, le pH, et les électrolytes doivent être suivis pour que l'acidose et tout déséquilibre électrolytique présent puissent être rapidement corrigés. L'acidose, l'hypoxie, et la dépression généralisée du SNC prédisposent au développement d'arythmies cardiaques. Une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque peuvent se produire et nécessiter un ensemble de mesures de ressuscitation cardio-pulmonaires (CPR). L'acidose respiratoire diminue rapidement à mesure que la ventilation est rétablie et l'hypercapnie éliminée, mais une acidose lactique résiduelle peut nécessiter du bicarbonate intraveineux pour obtenir une correction rapide.

Un suivi électrocardiographique est essentiel. La correction rapide de l'hypoxie, de l'acidose, et du déséquilibre électrolytique (si présent) permettra d'éviter ces complications cardiaques et augmentera l'efficacité des agents administrés pour rétablir une fonction cardiaque normale.

Outre l'utilisation d'un antagoniste narcotique, le patient pourra nécessiter une titration soigneuse avec un anticonvulsivant afin de contrôler les convulsions. Les médicaments analeptiques (la caféine ou les amphétamines par exemple) ne doivent pas être utilisés car ils ont tendance à provoquer des convulsions.

Les mesures de support générales, en plus de l'oxygène, comprennent, si nécessaire, des fluides intraveineux, des composés vasopresseurs-inotropes, et, quand une infection est probable, des agents anti-infectieux. Le lavage gastrique peut être utile, et le charbon actif peut adsorber une quantité significative de propoxyphène ingurgité. La dialyse n'est pas très utile en cas d'empoisonnement causé par le propoxyphène. Il faut tenter de déterminer si d'autres agents, tels que de l'alcool, des barbituriques, des tranquillisants, ou d'autres dépresseurs du SNC, ont été également ingurgités, car ils augmentent la dépression du SNC et causent des effets toxiques spécifiques.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Darvon-N est administré par voie orale. La dose adulte habituelle est d'une capsule (100 mg) 3 ou 4 fois par jour. La dose maximale ne doit pas dépasser 600 mg de napsylate de propoxyphène par jour.

PRÉSENTATION

Darvon-N est disponible sous forme de capsule de gélatine de taille 3 caractérisée par une enveloppe et une chape roses. Chaque capsule contient :

100 mg de napsylate de propoxyphène

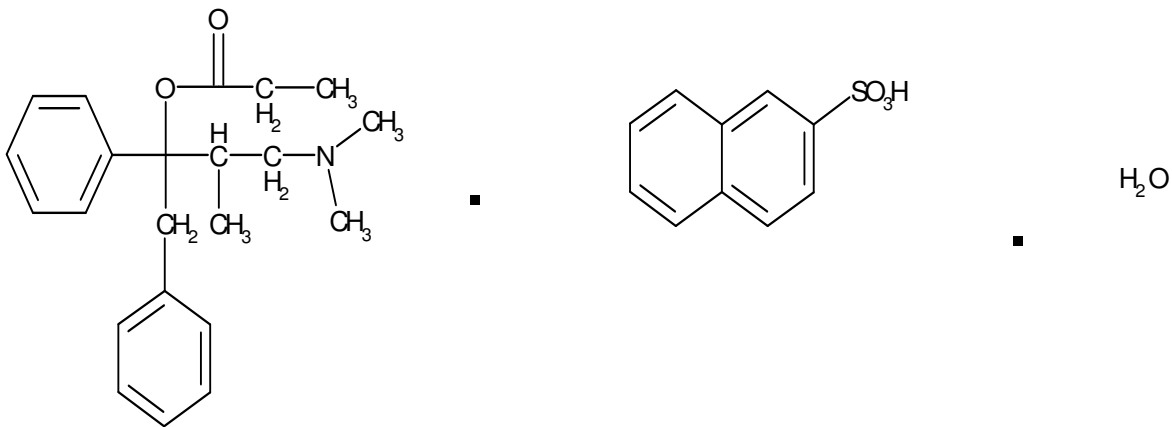
Paladin et le code d'identité H64 sont imprimés sur la capsule.

Le propoxyphène est inclus dans l'Annexe de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances.

CHIMIE

Le napsylate de propoxyphène est le sel d'acide 2-naphthalène sulfonique du propoxyphène. Il est dextrogyre.

Le nom chimique du napsylate de propoxyphène est : μ - (+)-4(diméthylamino)-3 méthyl- 1, 2 diphényl-2-butanol propionate (ester) 2-Naphthalène-sulfonate (sel) Hydrate et la structure moléculaire est la suivante :



PHARMACOLOGIE

Des études pharmacologiques sur les effets du napsylate de d-propoxyphène ont été réalisées sur des animaux de laboratoire. La majorité de ces études étaient comparatives avec le chlorhydrate de d-propoxyphène.

Ces études portaient sur les effets analgésiques, anti-inflammatoires, antitussifs, et antipyrétiques chez les rongeurs, le métabolisme des rongeurs, et les effets sur les fonctions vitales des chats et des chiens. Les données de ces études soutiennent les conclusions suivantes :

1. En doses sous-toxiques, le napsylate de propoxyphène n'exerce aucune activité antipyrétique, antitussive, et anti-inflammatoire.
2. Chez le rat et la souris, une administration orale de napsylate de propoxyphène produit des effets analgésiques. Chez le rat, le chlorhydrate semble plus puissant que le sel de napsylate. La durée de l'effet est similaire pour les deux sels. À mesure que l'on augmente la disponibilité de d-propoxyphène du sel de napsylate insoluble à l'eau, les différences en termes de puissance analgésique des deux sels sont minimisées.
3. La nalorphine antagonise les effets analgésiques et toxiques du napsylate de propoxyphène.
4. Chez les chats anesthésiés, une administration intraveineuse de napsylate ou de chlorhydrate de d-propoxyphène réduit le taux respiratoire et le volume inspiratoire, et élève les niveaux %CO₂ expiratoires. Les changements

suivant le chlorhydrate de d-propoxyphène sont généralement plus importants que ceux observés après le napsylate de d-propoxyphène mais les différences ne sont pas appuyées d'une preuve statistique. La nalorphine inverse les effets des deux sels de d-propoxyphène.

5. Chez les chiens non anesthésiés, des doses orales importantes de napsylate ou de chlorhydrate de d-propoxyphène réduisent la température corporelle et le pH sanguin, et augmentent les niveaux %CO₂ expiratoires. Les effets maximaux des deux sels ne sont pas significativement différents en termes de magnitude ou de temps. En général, les taux de récupération de la température corporelle, du pH sanguin, et les niveaux %CO₂ expiratoires ne sont pas significativement différents pour les deux sels.
6. Chez les rats intacts, le napsylate de d-propoxyphène administré par voie orale est déméthylé de la même manière que le chlorhydrate d-propoxyphène. Ni le napsylate de d-propoxyphène, ni le chlorhydrate de d-propoxyphène n'est absorbé par l'estomac, mais les deux sont absorbés par l'intestin grêle.
7. Des doses thérapeutiques chez l'homme n'ont produit aucun effet démontrable sur la respiration, la tension artérielle, ou les réflexes.
8. Des niveaux plasmatiques supérieurs de propoxyphène ont été observés quand le napsylate de d-propoxyphène a été administré en combinaison avec l'AAS que quand le napsylate de d-propoxyphène était administré seul.

TOXICOLOGIE

Les doses létales aiguës de sels de chlorhydrate et de napsylate de propoxyphène ont été déterminées chez 4 espèces. Les résultats à la Figure 1 indiquent que, sur une base molaire, le sel de napsylate est moins toxique que le sel de chlorhydrate. Ceci peut être dû à l'insolubilité relative et à l'absorption retardée du napsylate de propoxyphène.

Figure 1

Toxicité orale aiguë du propoxyphène

Espèce	DL ₅₀ (mg/kg ± SE) DL ₅₀ (mmol/kg)	
	Propoxyphène Chlorhydrate	Propoxyphène Napsylate
Souris	<u>282 + 39</u> 0,75	<u>915 + 163</u> 1,62
Rat	<u>230 + 44</u> 0,61	<u>647 + 95</u> 1,14
Lapin	<u>ca 82</u> 0,22	<u>>183</u> >0,32
Chien	<u>ca 100</u> 0,27	<u>>183</u> >0,32

Le napsylate de propoxyphène n'exerçait aucun effet sur la capacité reproductrice ni sur la viabilité des bébés des rats sauf à des doses produisant une toxicité maternelle.

Les doses importantes de napsylate de propoxyphène étaient exemptes d'effets tératogéniques chez les rats et les lapins.

Parmi les signes cliniques de toxicité du napsylate de propoxyphène chez les rats, citons une réduction du taux de croissance, un grossissement du foie et une stéatose hépatique légère. Ces effets étaient clairement présents chez les rats recevant un régime médicamenteux de 0,5 et 1,0 % pendant des durées prolongées. Ces doses représentent environ 40 à 80 fois la dose humaine. Des niveaux alimentaires de 0,2 % de napsylate de propoxyphène ont été tolérés par les rats pendant 12 mois avec peu ou aucune toxicité.

Chez les chiens, des doses quotidiennes répétées de 40 à 60 mg/kg de napsylate de propoxyphène ont entraîné une perte de poids corporel, un grossissement du foie, une élévation des niveaux de phosphatase alcaline sérique et une stéatose hépatique légère. Des doses quotidiennes de 80 mg/kg ont entraîné une intoxication aiguë et la mort pour un chien après 23 jours de traitement. Les signes de toxicité clinique sont clairement liés au niveau de la dose. Les chiens pouvaient tolérer des doses quotidiennes de 10 ou 20 mg/kg sans toxicité apparente.

Il faut souligner que les effets décrits ci-dessus peuvent être induits dans la même mesure avec des doses équimolaires de d-propoxyphène HCl. La toxicologie animale permet d'anticiper que la toxicité du napsylate de d-propoxyphène chez l'homme ne sera pas supérieure à celle produite par le d-propoxyphène HCl quand des doses répétées sont administrées et que le sel de napsylate peut être moins toxique sur une base aiguë.

INFORMATIONS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR

Votre ordonnance est pour un produit Darvon-N (napsylate de propoxyphène).

Darvon-N est utilisé pour soulager la douleur.

Bien que Darvon-N soit sûr et efficace quand il est pris comme indiqué, il est important de lire et de comprendre les informations fournies dans ce feuillet. Si vous avez des questions, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

AVERTISSEMENT GÉNÉRAL

Autres médicaments :

Si vous prenez des tranquillisants, somnifères, médicaments antidépresseurs, antihistaminiques ou tout autre médicament qui vous endort, ne manquez pas de l'indiquer à votre médecin. L'utilisation de ces médicaments avec Darvon-N augmente leurs effets sédatifs et peut provoquer des symptômes de surdosage (Voir Surdosage ci-dessous).

Alcool :

Une forte consommation d'alcool avec Darvon-N est dangereuse et peut provoquer des symptômes de surdosage (Voir Surdosage ci-dessous). **PAR CONSÉQUENT, IL EST PRUDENT DE S'ABSTENIR ENTIÈREMENT DE CONSOMMER DE L'ALCOOL EN PRENANT DARVON-N.**

Activités régulières :

Darvon-N peut provoquer la somnolence ou nuire à vos capacités mentales et/ou physiques; il faut donc faire preuve de prudence pour conduire une voiture ou opérer des machines dangereuses. NE PAS effectuer de tâches dangereuses sauf si vous êtes sûr/e que votre promptitude mentale n'est pas affectée.

Grossesse :

Ne prenez pas Darvon-N pendant votre grossesse sauf si votre médecin sait que vous êtes enceinte et recommande spécifiquement son utilisation.

Enfants :

L'utilisation de Darvon-N n'est pas recommandée pour les enfants de moins de 12 ans.

Allergie :

Ne prenez pas Darvon-N si vous présentez une réaction allergique à une forme posologique quelconque de ce médicament.

Dépendance :

Darvon-N, pris en doses supérieures à celles recommandées pendant une longue période de temps, a entraîné une dépendance physique et psychologique (un état de besoin pour le médicament ou l'incapacité à fonctionner normalement sans le médicament).

EFFETS SECONDAIRES

Quand Darvon-N est pris selon les indications, les effets secondaires sont peu fréquents. Parmi ceux signalés, citons la somnolence, les étourdissements, la nausée et les vomissements. Si ces effets se manifestent, un repos allongé peut s'avérer bénéfique.

Les effets secondaires signalés moins fréquemment sont les suivants : constipation, douleur abdominale, érythème, sensations ébrieuses, maux de tête, faiblesse, troubles visuels mineurs et sensations d'exaltation ou de gêne.

Si vous ressentez un ou plusieurs de ces effets secondaires, consultez votre médecin.

DOSAGE

Votre ordonnance doit être prise exactement selon les indications de votre médecin. Ne dépassez pas la dose maximale quotidienne. Suivez toujours soigneusement les recommandations de dosage - n'augmentez pas le dosage sans l'autorisation de votre médecin. Si vous manquez une dose du médicament, n'en prenez pas deux fois plus la prochaine fois; vous pouvez cependant prendre la dose normale suivante un peu plus tôt.

SURDOSAGE

Un surdosage de Darvon-N, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, y compris l'alcool, peut causer faiblesse, difficulté à respirer, confusion, anxiété, et même un niveau grave de somnolence et d'étourdissements. Un surdosage extrême peut entraîner une perte de conscience et la mort.

Lors de tout cas de surdosage suspecté, APPELEZ LES URGENCES IMMÉDIATEMENT.

Autres informations :

Ce médicament a été prescrit spécifiquement pour vous. Il ne doit pas être administré à une autre personne même si son état ressemble au vôtre. Pour obtenir un complément d'information ou si vous avez des questions au sujet de Darvon-N, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Tenir ce produit et tout autre médicament hors de la portée des enfants.