

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**NAPROXEN**

Comprimés de naproxène sodique USP

Comprimés et comprimés-capsules de 220 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Analgésique, antipyrétique

Perrigo® International  
515 Eastern Ave.  
Allegan, MI 49010  
États-Unis

Date de préparation :  
11 janvier 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 133440

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	15
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>17</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	17
ESSAIS CLINIQUES .....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	20
TOXICOLOGIE .....	20
BIBLIOGRAPHIE.....	25
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>33</b>

## Comprimés de naproxène sodique USP, 220 mg

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé, 220 mg	Pour une liste complète, consultez la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » et la partie III de la monographie de produit.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le naproxène sodique est indiqué pour la réduction de la fièvre et le traitement de la douleur.

Le naproxène sodique soulage :

- la douleur et la raideur quotidiennes liées à l'arthrite, incluant la raideur matinale et la douleur arthritique au repos, lors de mouvements passifs et lors du port d'une charge, ainsi que la douleur éprouvée le jour ou la nuit à cause de l'arthrite;
- la douleur de l'inflammation;
- la douleur ou la raideur des affections rhumatismales ou arthritiques;
- la douleur articulaire et corporelle;
- les courbatures musculaires;
- la douleur des entorses et des foulures musculaires;
- les maux de dos;
- les maux de tête;
- la migraine;
- la douleur des crampes menstruelles (dysménorrhée);
- la douleur liée à une chirurgie mineure;
- les maux de dents;
- la douleur des extractions dentaires;
- les courbatures et les douleurs légères liées au rhume.

## CONTRE-INDICATIONS

Le naproxène sodique est contre-indiqué chez les patients :

- qui ont déjà présenté une allergie au naproxène sodique;
- présentant une hypersensibilité connue à la substance active, le naproxène (y compris au naproxène sodique), ou à l'un des excipients contenus dans les comprimés/comprimés-capsules. Pour une liste complète, consultez la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie de produit;
- ayant des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique causées par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS (c.-à-d. un syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de tels patients. Les personnes présentant les problèmes médicaux ci-dessus sont à risque de réaction grave même si elles ont pris des AINS dans le passé sans subir d'effets indésirables;
- présentant des ulcères gastro-duodénaux en poussée évolutive, des antécédents d'ulcères récurrents ou des saignements gastro-intestinaux actifs;
- présentant une maladie intestinale inflammatoire;
- présentant une insuffisance hépatique grave ou une maladie hépatique active;
- présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou 0,5 ml/sec) ou une néphropathie qui s'aggrave (les personnes qui présentent une insuffisance rénale moins marquée sont à risque de subir une détérioration de leur fonction rénale lorsque des AINS leur sont prescrits et doivent être surveillées);
- chez les femmes dans leur troisième trimestre de grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'accouchement prolongé.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Les patients qui prennent d'autres médicaments analgésiques ou anti-inflammatoires (y compris le naproxène et le naproxène sodique), des stéroïdes, des diurétiques ou des médicaments qui influent sur l'hémostase.

### Cardiovasculaire

Les patients présentant une insuffisance cardiaque grave et des antécédents d'hypertension.

### Gastro-intestinal

Les patients ayant des antécédents médicaux de maladies gastro-intestinales, notamment d'ulcère gastro-duodéal. Le naproxène sodique n'est pas indiqué contre la douleur d'origine gastro-intestinale.

## **Hématologique**

Les patients présentant des troubles de la coagulation. De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de saignement. L'administration concomitante de naproxène sodique et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Une augmentation des saignements peut survenir même avec la surveillance du RIN dans un cadre thérapeutique.

## **Neurologique**

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, des acouphènes, une perte auditive, de l'insomnie ou une dépression avec l'utilisation d'AINS tels que le naproxène sodique. Les patients qui éprouvent de tels effets indésirables doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils effectuent des activités nécessitant de la vigilance comme conduire ou utiliser des machines.

## **Respiratoire**

Les patients ayant des antécédents d'asthme, de rhinite ou de polypes nasaux.

## **Cutané**

Les patients ayant des antécédents d'urticaire et d'œdème de Quincke.

## **Atteinte à la fertilité**

Le naproxène, comme tout médicament qui inhibe les cyclo-oxygénases/la synthèse des prostaglandines, peut nuire à la fertilité et n'est pas recommandé chez les femmes qui essaient de concevoir. Le retrait du naproxène doit être envisagé chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui se soumettent à des examens pour infertilité.

## **Populations particulières :**

### **Gériatrie :**

Les patients âgés de plus de 65 ans et ceux qui sont frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter toute une variété de réactions indésirables lors de la prise d'AINS. L'incidence de ces réactions indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien la présence d'ulcérations et de saignements. La plupart des événements gastro-intestinaux mortels ont été signalés au sein de cette population. Les patients âgés sont également à risque de présenter des lésions dans la partie inférieure de l'œsophage, y compris des ulcérations et des saignements.

### **Femmes enceintes**

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit le naproxène sodique au cours des deux premiers trimestres de la grossesse. Comme d'autres médicaments du même type, le naproxène sodique retarde la parturition chez les animaux et nuit également à l'appareil cardiovasculaire du fœtus

chez l'humain (fermeture du canal artériel). Le naproxène sodique ne doit donc être utilisé qu'en cas de nécessité manifeste et que sur l'avis d'un médecin. Le médecin doit soupeser les bienfaits et les risques possibles pour la mère et le fœtus avant de recommander la prise de naproxène sodique au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, tout particulièrement au cours du premier trimestre.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets néfastes sur la grossesse et/ou sur le développement embryo-fœtal. Selon des données d'études épidémiologiques, le risque de fausse couche et de malformation cardiaque serait plus élevé chez les femmes qui ont pris un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Chez l'animal, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines produisait une augmentation des pertes avant et après l'implantation ainsi que de la létalité embryo-fœtale. De plus, on a observé une augmentation de l'incidence de diverses malformations, dont cardiovasculaires, chez des animaux qui avaient reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

### **Femmes qui allaitent**

Le naproxène a été retrouvé dans le lait humain. Les femmes qui allaitent ne doivent donc prendre le naproxène sodique qu'en cas de nécessité manifeste et que sur l'avis d'un médecin.

### **Pédiatrie (< 12 ans)**

Les enfants de moins de 12 ans ne doivent prendre ce médicament que sur l'avis d'un médecin. L'innocuité de l'usage pédiatrique n'a pas été établie.

### **Personnes suivant un régime faible en sodium :**

Un comprimé/comprimé-capsule contient 20 mg de sodium, ce qui est considéré comme une faible quantité de sodium. Chez les personnes qui suivent un régime faible en sodium, la consommation quotidienne de sodium ne doit pas dépasser 2 g selon diverses lignes directrices de Santé Canada et doit être inférieure ou égale à 1,2 g (50 mmole) selon le Sodium Collaborative Research Group.

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

Le naproxène sodique cause une augmentation modeste, passagère et liée à la dose des temps de saignement. Toutefois, il arrive souvent que ces valeurs ne dépassent pas la limite supérieure de la plage de référence. Le naproxène sodique peut en théorie entraver la concentration urinaire des stéroïdes 17-cétogènes et de l'acide 5-hydroxy-indoleacétique (5-HIAA).

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Réactions indésirables attribuables au médicament dans le cadre des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables observés dans les essais cliniques ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux obtenus dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables du*

*médicament tirés des essais cliniques sont utiles pour l'identification des événements indésirables liés au médicament et pour l'obtention de taux approximatifs.*

Le profil d'innocuité du naproxène sodique a été déterminé par une méta-analyse des essais cliniques menés pendant le programme de développement clinique du naproxène sodique. Cette méta-analyse a porté sur un total de 46 essais à double insu, contrôlés par placebo et avec répartition aléatoire portant sur la prise d'une dose unique de naproxène sodique (données réunies sur les DU de 220 mg ou de 440 mg), de doses multiples de naproxène sodique (DM, 440 mg/jour et 880 mg/jour) ou de naproxène sodique au besoin (PRN, jusqu'à 880 mg/jour). Au total, 4 623 sujets ont été traités par le naproxène sodique tandis que 2 659 sujets ont reçu un placebo. Cinquante-deux pour cent des sujets ont participé aux essais sur la prise d'une dose unique, 20 % ont participé aux essais sur la prise de doses multiples (ayant tous duré 7 jours) et les 28 % restants ont participé aux essais sur la prise de naproxène sodique au besoin. La majorité des sujets étaient de race blanche et il y avait légèrement plus de femmes que d'hommes; l'âge moyen était compris entre la vingtaine et la trentaine si l'on fait exception des 422 patients participant aux études sur l'arthrite qui avaient un âge moyen dans la basse soixantaine. L'occurrence d'aucun événement indésirable n'a différé entre le naproxène sodique et le placebo dans les essais sur la prise d'une dose unique, de doses multiples ou au besoin. Les effets indésirables modérés ou graves avaient tendance à être moins fréquents chez les sujets prenant des doses multiples de naproxène sodique que chez ceux prenant un placebo, probablement en raison du traitement concomitant des maux de tête survenant naturellement. Les données du tableau 1 présentent les fréquences des événements indésirables survenus chez plus de 1 % des sujets selon la méta-analyse. Une évaluation poussée des événements indésirables gastro-intestinaux n'a pas fait ressortir de différence entre le naproxène sodique et le placebo. Il n'y a pas eu d'événement indésirable gastro-intestinal grave (saignement ou perforation) ni de cas d'anaphylaxie.

**Tableau 1 : Événements indésirables survenus avec le naproxène sodique (dose faible, courte durée) selon une fréquence supérieure à 1 % dans les essais cliniques.**

Systèmes et appareils de l'organisme/terme privilégié	Naproxène sodique n = 4 623 (%)	Placebo n = 2 659 (%)
<b>Gastro-intestinal</b>		
Dyspepsie	1,9 %	1,8 %
Nausées	4,4 %	4,8 %
Vomissements	1,8 %	2,4 %
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	2,0 %	2,1 %
Maux de tête	4,9 %	6,8 %
Somnolence	2,4 %	1,5 %

**Réactions indésirables attribuables au médicament moins fréquentes lors d'essais cliniques (< 1 %)**

**Effets gastro-intestinaux :** Constipation, diarrhée

**Autres :** Réactions allergiques, œdème, éruption cutanée/prurit

**Réactions indésirables attribuables au médicament post-commercialisation**

Les réactions indésirables attribuables au médicament suivantes ont été observées post-commercialisation pour le naproxène sodique en vente libre et/ou pour les posologies de naproxène/naproxène sodique disponibles uniquement sur ordonnance (plus fortes doses et/ou traitement de plus longue durée).



**Tableau 2 : Réactions indésirables attribuables au médicament post-commercialisation pour les posologies en vente libre et/ou les posologies sur ordonnance**

Systèmes et appareils de l'organisme	Fréquence	Terme privilégié
Système immunitaire	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes
Sang	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Troubles hématopoïétiques (leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique)
Psychiatrique	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Troubles psychiatriques
Nerveux	Fréquent ≥ 1 % à < 10 %	Étourdissements, maux de tête, sensation d'avoir la tête légère
	Peu fréquent ≥ 0,1 % à < 1 %	Endormissement, insomnie, somnolence
	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Méningite aseptique, dysfonctionnement cognitif, convulsions
Yeux	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Troubles visuels, opacité cornéenne, papillite, névrite optique rétro-bulbaire, œdème papillaire
Oreille et labyrinthe	Peu fréquent ≥ 0,1 % à < 1 %	Vertige
	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Déficiences auditives, acouphènes
Cardiaque	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, œdème pulmonaire
Vasculaire	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Vasculite
Respiratoire	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Dyspnée, asthme, pneumonie éosinophile
Gastro-intestinal	Fréquent ≥ 1 % à < 10 %	Dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac, douleurs abdominales
	Peu fréquent ≥ 0,1 % à < 1 %	Diarrhée, constipation, vomissements
	Rare ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Ulcères gastro-duodénaux avec ou sans saignement ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, hématomérose, méléna
	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Pancréatite, colite, ulcères aphteux, stomatite, œsophagite, ulcérations intestinales
Hépatobiliaire	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Hépatite, ictère
Tissus cutanés et sous-cutanés	Peu fréquent ≥ 0,1 % à < 1 %	Exanthème (éruption cutanée), prurit, urticaire
	Rare ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Œdème de Quincke

Systèmes et appareils de l'organisme	Fréquence	Terme privilégié
	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Alopécie (habituellement réversible), photosensibilité, porphyrie, érythème polymorphe exsudatif, nécrolyse épidermique, érythème noueux, éruption fixe d'origine médicamenteuse, lichen plan, réaction pustuleuse, éruptions cutanées, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Stevens-Johnson, réactions de photosensibilité y compris la porphyrie cutanée tardive (« pseudoporphyrie ») ou l'épidermolyse bulleuse
Rénal et urinaire	Rare ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Insuffisance rénale
	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Néphrite interstitielle, nécrose papillaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, maladie rénale
Grossesse	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Déclenchement du travail
Congénital	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Fermeture du canal artériel, fentes oro-faciales en tant que signalement isolé
Reproducteur	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Infertilité féminine
Troubles généraux	Rare ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Œdème périphérique, notamment chez les patients souffrant d'hypertension ou d'insuffisance rénale, pyrexie
Analyses	Très rare < 0,01 % et signalements isolés	Taux de créatinine sérique élevé, tests de la fonction hépatique anormaux

Les réactions indésirables allergiques graves au médicament sont très rares et sont plus susceptibles de survenir chez les sujets qui ont déjà eu des réactions allergiques. Les ulcères, les saignements ou les perforations des voies digestives sont rares dans le cas de la prise de naproxène sodique à court terme.

Les réactions indésirables au naproxène sodique observées au cours de la prise à court terme sont normalement légères et disparaissent après l'arrêt de la prise du médicament. Les réactions indésirables les plus courantes attribuables au naproxène sodique en vente libre et/ou aux posologies disponibles uniquement sur ordonnance (plus fortes doses et/ou traitement de plus longue durée) sont les étourdissements, les maux de tête, la sensation d'avoir la tête légère, la dyspepsie, les nausées, les brûlures d'estomac et les douleurs abdominales. Un endormissement, une insomnie et des éruptions cutanées surviennent dans de rares cas. Les cas d'œdèmes périphériques sont des événements rares. Les autres réactions indésirables sont très rares et/ou l'affaire de cas isolés seulement. Les événements indésirables sont communs à tous les AINS en tant que classe; aucun événement indésirable n'est spécifique au naproxène seul.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Les interactions avec les médicaments suivants peuvent avoir une signification clinique lors d'une utilisation à court terme du naproxène sodique.

### Interactions médicament-médicament

Les médicaments répertoriés dans le tableau 3 sont fondés sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses.

**Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

<b>Nom propre</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Cyclosporine	Les concentrations de cyclosporine peuvent augmenter, ce qui pourrait induire une néphrotoxicité	Ces patients doivent être surveillés de manière adéquate.
Lithium	Chez certains patients, les concentrations de lithium peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer des nausées, une polydipsie, une polyurie, des tremblements et de la confusion	Ces patients doivent être surveillés de manière adéquate.
Méthotrexate	Si l'apport hebdomadaire en méthotrexate dépasse 15 mg, les concentrations de méthotrexate peuvent augmenter, ce qui pourrait entraîner une dyscrasie sanguine, une néphrotoxicité et une ulcération des muqueuses	Ces patients doivent être surveillés de manière adéquate.
AINS	Accroissent le risque de saignement gastro-intestinal	Ils devraient être évités; cependant, les effets peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte nécessaire.
AAS à faible dose (de 81 mg à 325 mg par jour pour une protection cardiovasculaire, par ex. ASPIRIN <sup>MD</sup> 81 mg)	Peut accroître le risque de saignement gastro-intestinal	Ces patients doivent être surveillés de manière adéquate.
Anticoagulants	Accroissent le risque de saignement gastro-intestinal	Ces patients doivent être surveillés de manière adéquate.
Glucocorticoïdes	Accroissent le risque de saignement gastro-intestinal	Ces patients doivent être surveillés de manière adéquate.
Diurétiques, antihypertenseurs, y compris les inhibiteurs de l'ECA et les bêta-bloquants	L'efficacité diurétique et antihypertensive peut être réduite, notamment chez les patients présentant une néphropathie préexistante	Ces patients doivent être surveillés de manière adéquate. La prise concomitante d'un diurétique peut accroître le risque d'insuffisance cardiaque congestive.

Au cours d'une étude cas-témoin américaine menée en 2005, la prise à court terme et selon l'étiquette de naproxène en vente libre ou d'ibuprofène en vente libre n'a pas été associée à un risque de troubles gastro-intestinaux et il n'y a pas eu d'interactions décelables avec l'AAS à la dose étudiée. En outre, il n'y avait non plus aucune différence entre le naproxène en vente libre et l'ibuprofène en vente libre. Une augmentation du risque pourrait être attribuée à la prise concomitante d'AAS et de fortes doses d'AINS; cependant, le nombre de cas exposés était faible.

Selon une autre étude rétrospective américaine menée en 2006 et effectuée à partir d'une base de données, le rapport des cotes pour les complications gastro-intestinales était de 2,07 (de 1,23 à 3,49) chez les sujets qui avaient pris une faible dose d'AAS et une dose en vente libre de naproxène par rapport à 3,36 (de 2,36 à 4,80) chez les sujets qui avaient pris une faible dose d'AAS et une dose en vente libre d'ibuprofène; le rapport correspondant était de 1,54 (de 1,04 à 2,28) pour le naproxène en monothérapie, ce qui n'est pas significativement différent du rapport pour le traitement d'association. Le rapport correspondant était de 1,38 (de 1,07 à 1,78) pour l'ibuprofène en monothérapie, ce qui est nettement inférieur au rapport pour le traitement d'association avec l'ibuprofène et l'AAS à faible dose.

En raison de la nature de l'étude, il était impossible de recueillir des renseignements sur la durée de la prise de naproxène et d'ibuprofène. Les résultats sont conformes à ceux d'études antérieures indiquant une augmentation du risque de troubles gastro-intestinaux chez les patients qui ont pris un AINS en vente libre à plus long terme ou un AINS sur ordonnance avec une faible dose d'AAS.

La prise concomitante à court terme et selon l'étiquette de naproxène en vente libre et d'une faible dose d'AAS n'a pas été associée à un risque décelable de troubles gastro-intestinaux; à plus long terme (surtout sur plus de 10 jours), la prise concomitante d'une dose en vente libre d'un AINS et d'AAS peut accroître légèrement le risque relatif, n'augmentant cependant que de très peu le risque absolu.

Il ne semble pas y avoir d'interactions cliniquement significatives avec les antiacides, les antidiabétiques, les hydantoïnes, le probénécide et la zidovudine pendant la prise à court terme de naproxène sodique.

### **Interactions entre le médicament et les aliments**

L'absorption peut être légèrement retardée si le médicament est pris avec un repas.

### **Interactions entre le médicament et les herbes médicinales**

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

### **Interactions entre le médicament et les analyses de laboratoire**

Le naproxène sodique cause une augmentation modeste, passagère et liée à la dose des temps de saignement. Toutefois, il arrive souvent que ces valeurs ne dépassent pas la limite supérieure de la plage de référence. Le naproxène sodique peut en théorie entraver la concentration urinaire des stéroïdes 17-cétogènes et de l'acide 5-hydroxy-indoleacétique (5-HIAA).

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

- Dans un cadre d'une auto-médication, le naproxène sodique ne doit être utilisé que pour un traitement à court terme, pouvant aller jusqu'à 5 jours pour la douleur et jusqu'à 3 jours pour la fièvre. Autrement, il faut consulter un médecin.
- Chaque dose de médicament doit être prise avec un grand verre d'eau et le médicament peut être pris à jeun, avec un repas et/ou avec des antiacides. L'absorption peut être légèrement retardée s'il est pris avec un repas.
- Il faut consulter un médecin si les symptômes changent.
- La posologie recommandée doit être respectée sauf indication contraire par un médecin.
- Le naproxène sodique est aussi sûr pour l'estomac que Tylenol<sup>MD</sup> Extra Fort 500 mg et Advil<sup>MD</sup> 200 mg si l'on ne dépasse pas la dose quotidienne maximale de 2 comprimés/comprimés-capsules (440 mg) et la durée d'utilisation recommandée.
- Le naproxène sodique offre un soulagement de la douleur sans ordonnance qui dure jusqu'à 12 heures avec une seule pilule.

### Dose recommandée et ajustement de la posologie

**Adultes (de 12 à 65 ans) :** Un comprimé/comprimé-capsule toutes les 8 à 12 heures. Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, un comprimé/comprimé-capsule toutes les 12 heures. Ne prenez pas plus de 2 comprimés/comprimés-capsules par période de 24 heures. Prenez chaque dose de médicament avec un grand verre d'eau.

**Moins de 12 ans :** Les enfants de moins de 12 ans ne doivent pas prendre ce médicament. L'innocuité de l'usage pédiatrique n'a pas été établie.

### **SURDOSAGE**

Pour le traitement d'un surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Un surdosage important peut causer un endormissement, des brûlures d'estomac, une indigestion, des nausées et des vomissements. Quelques patients ont été victimes de convulsions, mais aucun lien clair n'a pu être établi avec le naproxène. Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont été décrits. On ignore quelle dose du médicament menacerait le pronostic vital.

On peut vidanger l'estomac et prendre les mesures de soutien habituelles, comme

l'administration de charbon activé, en cas d'ingestion d'une grande quantité de naproxène sodique. L'hémodialyse ne réduit pas la concentration plasmatique de naproxène étant donné que le médicament est fortement lié aux protéines. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

Le naproxène possède, comme tous les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Le naproxène sodique agit à la fois au foyer de la douleur et de façon centralisée. Le principal mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras naturels qui sont largement distribués dans les tissus et interviennent dans la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines en inhibant les cyclo-oxygénases, des enzymes. L'effet anti-inflammatoire et analgésique de ces médicaments est fondé sur la notion selon laquelle les prostaglandines sensibilisent les tissus aux médiateurs de la douleur et de l'inflammation; on suppose que leur effet antipyrétique vient de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines dans l'hypothalamus causée par des états infectieux comme le rhume.

### Pharmacodynamique

La prise d'une faible dose, soit égale ou inférieure à 660 mg de naproxène sodique par jour, produit surtout des effets analgésiques et antipyrétiques; il faut en général une plus forte dose pour que l'effet anti-inflammatoire soit maximal. Des concentrations plasmatiques de naproxène qui sont significatives et un début de soulagement de la douleur peuvent être obtenus dans les 20 minutes de la prise.

### Pharmacocinétique

**Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du naproxène sodique chez les sujets en santé**

Dose unique	C <sub>max</sub> (µg/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sub>0-∞</sub> (µg/ml•h)	Clairance (l/h)	Volume de distribution (L)
220 mg	35	18	546	0,4	10,0
440 mg	66	18	1 021	0,4	10,6
2 x 220 mg	53	18,6	852	0,5	14,1

**Absorption :** Le naproxène sodique se dissout rapidement en sodium et en fines particules de naproxène dans le suc gastrique. L'absorption gastro-intestinale du naproxène est rapide et totale. Une concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) de 53 à 66 g/ml est atteinte environ une heure à une heure et demie après la prise de 440 mg de naproxène sodique. La nourriture peut légèrement retarder l'absorption du naproxène, mais pas la mesure de celle-ci. La cinétique est

linéaire jusqu'à concurrence de 550 mg de naproxène sodique pris deux fois par jour. Des concentrations plasmatiques de naproxène circulant librement (le composant actif) d'environ 10 ng/ml produisent un effet analgésique et correspondent à une concentration plasmatique totale de naproxène de 15 g/ml.

**Distribution :** Le volume de distribution du naproxène est petit; environ 0,1 l/kg. Les concentrations à l'état d'équilibre sont obtenues en deux jours et aucune accumulation significative n'a été observée. Plus de 99 % du naproxène en circulation est lié à l'albumine.

**Métabolisme :** Le naproxène est soit métabolisé (cytochrome P450) en 6-0-desméthylnaproxène (6-DMN) et conjugué en glucuronides, soit non métabolisé. Le naproxène n'induit pas d'enzymes métaboliques.

**Excrétion :** Le naproxène et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins (> 95 %). La demi-vie d'élimination du naproxène est environ 14 heures. Il y a une étroite corrélation entre la vitesse d'élimination et la vitesse de la baisse de la concentration plasmatique du médicament.

### **Populations et conditions spéciales**

**Gériatrie :** Il n'existe aucune preuve d'une métabolisation ou d'une excrétion différente chez les personnes âgées.

**Sexe :** Il n'existe aucune preuve d'une métabolisation ou d'une excrétion différente entre les sexes.

**Insuffisance hépatique :** La concentration d'albumine circulante est réduite en cas d'insuffisance hépatique grave, ce qui entraîne une augmentation des fractions libres et non liées du naproxène.

**Insuffisance rénale :** La liaison aux protéines est plus faible en cas d'insuffisance rénale grave, ce qui entraîne une augmentation des fractions libres et non liées du naproxène. Le taux d'excrétion urinaire peut être réduit chez les patients dont la filtration glomérulaire est gravement atteinte. Le naproxène, contrairement à son métabolite non actif, le 6-DMN, n'est pas éliminé de l'organisme au cours de l'hémodialyse.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante (de 15 à 30 °C).

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Un comprimé/comprimé-capsule de naproxène sodique contient 220 mg de naproxène sodique, dont 20 mg sont du sodium. Les excipients sont constitués de bleu n° 2 FD&C, d'hydroxypropylméthylcellulose, de stéarate de magnésium, de cellulose microcristalline, de polyéthylène glycol, de povidone, d'eau purifiée, de talc et de dioxyde de titane.

Le NAPROXÈNE est offert en deux présentations : comprimés et comprimés-capsules.

Comprimé : Un comprimé de forme ronde, pelliculé et bleu clair avec le logo « L5P3 » gravé sur une face du comprimé.

Comprimé-capsule : Un comprimé de forme ovale, pelliculé et bleu clair avec le logo « L7H2 » gravé sur une face du comprimé.

Les comprimés sont conditionnés dans des flacons de 24, 50, 100, 120, 200 et 300 unités dans un emballage extérieur.

Les comprimés-capsules sont conditionnés dans des flacons de 24, 50, 100, 120, 200, 300 et 400 unités dans un emballage extérieur.

Les flacons non équipés de bouchons à l'épreuve des enfants contiennent entre 100 et 200 comprimés-capsules.



## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

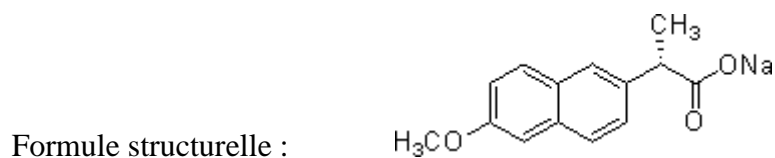
### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance médicamenteuse**

Nom propre : Naproxène sodique

Nom chimique : Sel de sodium de l'acide 6-méthoxy- $\alpha$ -méthyl-2-naphtalèneacétique (-).

Formule et masse moléculaires :  $C_{14}H_{13}NaO_3$  252,24 g/mol



Propriétés physicochimiques : Le naproxène sodique est un solide cristallin blanc à blanc crème soluble dans l'eau dont le point de fusion est d'environ 255 °C avec décomposition.

#### **ESSAIS CLINIQUES**

##### **Études de biodisponibilité comparatives**

Une étude de bioéquivalence à centre unique, à dose unique, randomisée, à l'insu, de deux périodes et avec deux traitements croisés a été menée sur 26 sujets masculins et féminins à jeun afin de comparer la formulation test et la formulation de référence des comprimés de naproxène sodique. Les résultats de cette étude de biodisponibilité comparative sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Naproxène**  
**(1 x 220 mg)**  
**À partir de données mesurées**

**Moyenne géométrique**  
**Moyenne arithmétique (CV %)**

Paramètre	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques ( %)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-T</sub> (µg•h/ml)	580,24 595,34 (23,08)	584,46 599,97 (23,56)	99,28 %	De 97,61 % à 100,98 %
ASC <sub>0-inf</sub> (µg•h/ml)	633,11 649,66 (23,77)	636,12 655,55 (25,82)	99,53 %	De 97,90 % à 101,18 %
C <sub>MAX</sub> (µg/ml)	42,91 43,59 (18,18)	41,80 42,35 (16,98)	102,66 %	De 98,25 % à 107,26 %
T <sub>MAX</sub> <sup>§</sup> (h)	1,01 (88,22)	0,924 (68,68)		
T <sub>1/2el</sub> <sup>§</sup> (h)	18,60 (17,35)	19,14 (20,63)		

\* Comprimés de naproxène sodique, 220 mg USP (Perrigo<sup>®</sup> International)

<sup>†</sup> Les comprimés d'ALEVE<sup>MD</sup> (naproxène sodique) 220 mg (Bayer Inc., division des produits grand public) ont été achetés au Canada

<sup>§</sup> Exprimé en tant que moyenne arithmétique ( % CV) seulement

Les essais publiés portant sur l'efficacité du naproxène sodique consistaient en quatre études, dont trois essais sur l'extraction dentaire et un essai évaluant l'efficacité dans le traitement à court terme de l'arthrose du genou.

**Tableau 5 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques publiés**

Réf. de l'étude	Méthodologie de l'essai et indication	Durée	Dose (mg)	Sujets de l'étude	Moyenne d'âge (É.-T.)	Sexe H/F
			Naproxène sodique et un comparateur			
<b>Kiersch 1993</b>	DI, R, CP, DU Extraction de 1 à 2 molaires	12 heures	Naproxène sodique 220 mg, Advil <sup>MD</sup> 200 mg, Placebo	203 sujets en santé	25 (7)	90/113
<b>Fricke 1993</b>	DI, R, CP, DU Extraction de 3 à 4 molaires	12 heures	Naproxène sodique 440 mg, Advil <sup>MD</sup> 400 mg, Placebo	201 sujets en santé	24 (7)	77/124
<b>Kiersch 1994</b>	DI, R, CP, DU Extraction de 3 à 4 molaires	12 heures	Naproxène sodique 440 mg, Tylenol <sup>MD</sup> Extra Fort 1 000 mg, Placebo	226 sujets en santé	24 (5)	102/124
<b>Schiff 2004</b>	DI, R, CP, DM Douleur et raideur de l'arthrose du genou	7 jours	Naproxène sodique, 440 mg par (220 mg matin et soir)  Advil <sup>MD</sup> 1200 mg quotidiennement (400 mg TID), Placebo	198 patients, > 65 ans  arthrose du genou	72 (5)	75/123

## Données démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Les sujets de l'étude sur l'extraction dentaire étaient jeunes et en bonne santé et devaient se faire extraire entre 1 et 4 molaires. Les sujets de l'essai sur l'arthrose du genou étaient des hommes et femmes de toute race ayant un bon état de santé général et dont la moyenne d'âge était de 72 ans. Le diagnostic a été confirmé par les critères radiographiques standard applicables à l'arthrose des stades I à III. Tous les patients présentaient des poussées épisodiques d'arthrose et une douleur au moins modérée.

## Résultats de l'étude

**Tableau 6 : Vue d'ensemble des résultats d'essais cliniques publiés**

Étude	Critères d'évaluation	Valeurs associées et signification statistique pour le naproxène sodique (NS), le comparateur (C) et le placebo (P)					
		Naproxène sodique (NS)	Comparateur (C)	Placebo (P)	NS vs C	NS vs P	C vs P
<b>Kiersch 1993</b>	Soulagement de la douleur jusqu'à 12 heures TOTPAR <sup>1</sup>	21,3	17,8	6,0	NS	< 0,001	< 0,001
	Début du soulagement de la douleur (médiane)	1 h	2 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Intervalle entre les prises (médiane)	9,4 h	8,0 h	2 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Nouvelle prise (%)	51 %	63 %	90 %	NS	< 0,001	< 0,001
<b>Fricke 1993</b>	Soulagement de la douleur jusqu'à 12 heures TOTPAR <sup>1</sup>	19,6	15,8	3,5	NS	< 0,001	< 0,001
	Début du soulagement de la douleur (médiane)	0,7 h	0,7 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Intervalle entre les prises (médiane)	7 h	6 h	1,1 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Nouvelle prise (%)	64 %	78 %	95 %	(= 0,056)	< 0,001	< 0,001
<b>Kiersch 1994</b>	Soulagement de la douleur jusqu'à 12 heures TOTPAR <sup>1</sup>	19,1	8,3	5,7	< 0,001	< 0,001	NS
	Début du soulagement de la douleur (médiane)	2 h	2 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Intervalle entre les prises (médiane)	9,9 h	3,1 h	2,0 h	< 0,001	< 0,001	NS
	Nouvelle prise (%)	56 %	90 %	90 %	< 0,001	< 0,001	NS
<b>Schiff 2004</b>	Amélioration des symptômes le jour 7 :						
	• Douleur au repos	0,8	0,8	0,5	NS	< 0,05	NS
	• Douleur lors d'un mouvement passif	0,9	0,9	0,6	NS	< 0,05	NS
	• Douleur lors du port d'une charge	1,2	1,0	0,7	NS	(= 0,064)	NS
	• Raideur après le repos	0,9	0,9	0,4	NS	< 0,05	NS
	• Douleur diurne	1,0	1,0	0,4	NS	< 0,01	< 0,01
	• Douleur nocturne	1,0	0,8	0,5	NS	< 0,05	NS
	Temps de marche sur une distance de 15 m (50 pi)	2,3 s	1,9 s	1,0 s	NS	< 0,05	NS

<sup>1</sup> Le score du soulagement total de la douleur (TOTPAR) est un score intégré (sommaire) obtenu en mesurant le soulagement de la douleur toutes les heures qui est formulé sur une échelle à 5 paliers et résumé sur une période de temps (c.-à-d. 12 heures). L'échelle à 5 paliers comprend un score de 0 (pas de soulagement de la douleur), de 1 (léger soulagement), de 2 (un peu de soulagement), de 3 (grand soulagement) et de 4 (soulagement total).

s = seconde(s)

h = heure(s)

Le modèle de douleur dentaire, c.-à-d. le modèle d'extraction dentaire, est reconnu comme le modèle de choix pour déterminer l'efficacité analgésique; les résultats peuvent être extrapolés à d'autres états douloureux pertinents pour les médicaments en vente libre. Les études démontrent que le naproxène sodique soulage rapidement et efficacement la douleur.

Le traitement à court terme par le naproxène sodique soulage nettement la douleur ou la raideur des troubles rhumatismaux ou des troubles arthritiques bénins. Les essais cliniques ont démontré que le naproxène sodique soulage la douleur arthritique. La comparaison entre le naproxène sodique/placebo et Advil<sup>MD</sup>/placebo a révélé que le naproxène sodique était supérieur pour ce qui est du soulagement de la douleur survenant la nuit et de la raideur après le repos.

Dans le cas de la dysménorrhée, le naproxène sodique a démontré une supériorité significative par rapport au placebo en ce qui concerne le soulagement total de la douleur sur 12 heures.

Les données sur l'innocuité du naproxène sodique ont été obtenues au cours d'essais cliniques et dans le cadre du suivi post-commercialisation. Le naproxène sodique est aussi sûr pour l'estomac que Tylenol<sup>MD</sup> Extra Fort 500 mg et Advil<sup>MD</sup> 200 mg si l'on ne dépasse pas la dose quotidienne maximale et la durée d'utilisation recommandée de chaque produit. Dans les essais cliniques, le profil d'innocuité était comparable à celui d'Advil<sup>MD</sup>, de Tylenol<sup>MD</sup> Extra Fort et du placebo; les réactions indésirables les plus courantes ont été les dérangements gastro-intestinaux et les étourdissements, qui sont survenus chez un faible pourcentage des sujets et pas plus souvent avec les traitements actifs qu'avec le placebo. Les réactions indésirables graves, comme les hémorragies digestives ou le choc anaphylactique, ont été très rares (< 0,01 %) et leur fréquence a été la même chez les sujets traités par le naproxène sodique, Advil<sup>MD</sup> ou Tylenol<sup>MD</sup> Extra Fort.

Dans l'ensemble, le naproxène sodique est un analgésique efficace qui convient au traitement des affections courantes qui se prêtent à l'auto-médication; le naproxène sodique soulage la douleur et la raideur de l'arthrite ressenties au quotidien. Le naproxène sodique soulage la raideur matinale et la douleur arthritique au repos, lors de mouvement passif et lors du port d'une charge, ainsi que la douleur éprouvée le jour ou la nuit à cause de l'arthrite.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Veillez vous référer à la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE ci-dessus.

## **TOXICOLOGIE**

La DL<sub>50</sub> par voie orale du médicament est de 543 mg/kg chez le rat, de 1 234 mg/kg chez la souris, de 4 110 mg/kg chez le hamster et supérieure à 1 000 mg/kg chez le chien. On n'a pas décelé de propriétés cancérigènes ou embryotoxiques et, depuis le lancement du naproxène au début des années 1970, aucune expérience ni information n'a donné à penser que le médicament puisse avoir de telles propriétés.

### **Études de toxicité subaiguë et chronique par voie orale**

Au cours d'études de toxicité subaiguë et chronique par voie orale sur l'administration de naproxène à des animaux de diverses espèces, le principal effet pathologique a été l'irritation et l'ulcération gastro-intestinales. Les lésions ont surtout été observées dans l'intestin grêle, allant de l'hyperémie à la perforation et à la péritonite. Des résultats semblables ont été obtenus avec

d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène, la phénylbutazone, l'AAS, l'indométacine et l'acide méfénamique.

Une néphropathie a parfois été observée au cours des études sur la toxicité aiguë et subaiguë chez le rat, la souris et le lapin à de fortes doses de naproxène, mais pas chez le singe rhésus, le porc miniature ou le chien. Chez les espèces touchées, les changements pathologiques sont survenus dans le cortex et la papille. Il y avait des signes de zones nécrosées dans le tissu cortical et papillaire chez certains rats examinés 14 jours après avoir reçu une dose unique de 230 mg/kg de naproxène ou plus par voie orale. Une dilatation (ectasie) des tubules est survenue chez des lapins qui avaient reçu par voie orale 200 mg/kg/jour ou plus de naproxène pendant 14 jours. Un examen du tissu rénal non fixé de ces lapins a mis en évidence des motifs de diffraction semblables à ceux du naproxène cristallin, ce qui donne à penser que l'ectasie observée était une réponse physique au dépôt dans les tubules du naproxène excrété.

Chez des souris ayant reçu par voie orale des doses de 120 mg/kg/jour ou plus de naproxène pendant 6 mois, on a relevé dans les reins une sclérose corticale et une nécrose de l'extrémité des papilles dont l'incidence a été faible mais non liée à la dose. L'administration à long terme de fortes doses de naproxène à des souris ne semble pas être associée à une exacerbation de la néphropathie murine spontanée.

Des singes rhésus ont reçu une dose quotidienne de 7, 20 ou 60 mg/kg de naproxène pendant 6 mois. Cette étude n'a pas mis en évidence de pathologie liée au médicament. On a observé des lésions rénales conformes à celles décrites pour la néphropathie analgésique au cours d'une étude d'un an sur l'administration à des singes rhésus d'une dose quotidienne de 100, 140 ou 180 mg/kg. La gravité des lésions était en général liée à la dose.

Des réponses rénales semblables ont été signalées chez des animaux de laboratoire traités par divers anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La susceptibilité aux lésions gastro-intestinales causées par l'administration de naproxène a beaucoup varié dans les diverses espèces étudiées. Par exemple, la dose de 30 mg/kg/jour a été bien tolérée par le rat pendant 90 jours, mais la même dose a été ulcérigène lorsqu'elle a été administrée pendant 6 mois. Chez le singe rhésus et le porc miniature, l'administration de 45 mg/kg/jour de naproxène pendant 30 jours n'a pas causé de troubles importants. Cette dose de naproxène a également été tolérée par le porc miniature sans signes manifestes d'effets indésirables lorsqu'elle a été administrée quotidiennement pendant un an. Chez des singes rhésus, des doses pouvant aller jusqu'à 120 mg/kg/jour (60 mg/kg b.i.d.) administrées pendant 6 mois n'ont pas produit de signes cliniques ou histopathologiques d'irritation gastro-intestinale, bien qu'on ait plus souvent retrouvé du sang occulte dans les selles de ces animaux que dans celles des animaux témoins. L'administration quotidienne de naproxène à des singes rhésus pendant un an a été associée à une légère irritation gastrique chez quelques animaux recevant 100, 140 ou 180 mg/kg. Le lapin tolère des doses multiples maximales de 80 à 100 mg/kg/jour administrés par voie orale. Des souris ont survécu à l'administration par voie orale de doses quotidiennes de 240 mg/kg/jour pendant 6 mois. Toutefois, chez le chien, la dose de 5,0 mg/kg/jour est très près de la dose maximale tolérée. Cette susceptibilité particulière des chiens aux effets gastro-intestinaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens a aussi été observée avec l'indométacine et l'ibuprofène.

Chez le chien, la demi-vie plasmatique du naproxène est beaucoup plus longue que chez le rat, le cobaye, le porc miniature, le singe et l'humain. La même observation a été faite avec l'ibuprofène chez le chien par rapport au rat et à l'homme. De plus, parmi les espèces énumérées, seul le chien

élimine des quantités importantes de naproxène dans ses selles (50 %). Chez le rat, le cobaye, le porc miniature, le singe et l'humain, de 86 à 90 % du médicament administré est éliminé dans l'urine. La circulation entérohépatique suggérée du naproxène chez le chien (déterminée par l'élimination fécale) est très probablement un facteur majeur expliquant sa susceptibilité à l'irritation gastro-intestinale causée par le naproxène.

D'autres changements pathologiques ont souvent été observés au cours des études sur la toxicité subaiguë et chronique; ceux-ci étaient considérés comme découlant manifestement des effets du naproxène sur le tractus gastro-intestinal. Ces changements étaient les suivants : inflammation et adhésions péritonéales, adénopathie mésentérique, réduction des taux d'hémoglobine et des valeurs de l'hématocrite, leucocytose, signe de stimulation de l'hématopoïèse et augmentation du taux plasmatique de transaminase glutamique oxalo-acétique.

Comme indiqué ci-dessus, les anti-inflammatoires non stéroïdiens causent fréquemment des troubles gastro-intestinaux chez les animaux de laboratoire.

Des examens ophtalmiques ont été effectués au cours d'une étude de deux ans chez le rat et d'une étude d'un an chez le singe. Aucun changement oculaire considéré comme lié au médicament n'a été constaté à l'exception de l'observation d'iris pâles chez les rats. Cet effet était attribuable à une anémie découlant des pertes de sang gastro-intestinales et non à un effet toxique du naproxène sur l'œil.

Les concentrations plasmatiques de naproxène ont été mesurées chez des singes ayant reçu 100, 140 ou 180 mg/kg/jour de naproxène pendant un an. Les concentrations plasmatiques obtenues une semaine après le début de l'administration du médicament n'étaient pas significativement différentes de celles obtenues 12 mois après le début de l'administration du médicament. Ces résultats indiquent qu'il n'y a pas eu de signes de tachyphylaxie ni d'accumulation pendant l'année d'administration du médicament.

Une réduction modérée du poids des glandes sexuelles secondaires des mâles a été observée chez des rats et des chiens recevant du naproxène au cours de certaines études. L'examen histopathologique des glandes touchées a révélé dans certains cas des changements atrophiques et/ou hypoplasiques caractérisés par une réduction de la quantité de matériel sécrétoire. Un éventuel effet œstrogénique du naproxène semble être un facteur causal très peu probable, car le médicament n'exerce pas d'effet œstrogénique selon les tests biologiques standard.

Des doses quotidiennes de naproxène allant jusqu'à 30 mg/kg administrées pendant 60 jours avant l'accouplement n'ont pas eu d'effet sur la fertilité ni sur la performance de reproduction des rats mâles. Ces résultats témoignent de l'intégrité physiologique de l'ensemble de l'appareil reproducteur mâle après l'administration de naproxène pendant tout le cycle de spermatogénèse.

### **Tératologie**

Des études d'embryotoxicité ont révélé qu'il n'y avait pas d'anomalies du squelette ou des viscères ni de changements pathologiques dans les fœtus de rates et de lapines gravides ayant reçu des doses orales quotidiennes allant jusqu'à 20 mg/kg de naproxène pendant l'organogénèse ou dans les fœtus de souris gravides ayant reçu des doses orales quotidiennes de soit 30 ou 50 mg/kg de naproxène pendant l'organogénèse. Au cours de ces études, on n'a pas observé de différences significatives par rapport aux animaux témoins en ce qui concerne le nombre de fœtus vivants ou de résorptions, le poids des fœtus ou la distance ano-génitale. L'administration de 60 ou 120 mg/kg de naproxène n'a pas produit de malformations au cours d'une autre étude chez la souris, mais il y a eu une légère réduction du nombre de fœtus vivants chez les animaux des deux

groupes ainsi que du poids des fœtus dans le groupe recevant la plus forte dose.

### **Études sur la reproduction**

L'administration quotidienne par voie orale de 15, 30 ou 60 mg/kg de naproxène à des lapines à compter de 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au jour 20 de la gestation n'a pas eu d'effet sur la fertilité, la gestation ou le nombre de fœtus vivants.

Au cours d'une étude péri et postnatale chez des rates, des doses orales quotidiennes allant jusqu'à 20 mg/kg de naproxène administrées à compter de la dernière partie de la gestation et jusqu'au sevrage n'ont pas nui à la viabilité des petits, à l'indice de lactation, à la proportion des sexes ou à la prise de poids des petits. Il y a toutefois eu une légère augmentation de la durée de la gestation aux doses de 10 et 20 mg/kg et une augmentation significative de la mortalité à la dose de 10 mg/kg.

Le mécanisme de ce phénomène chez les rates n'est pour le moment pas entièrement élucidé. Il se peut que les difficultés de mise bas chez les rates traitées par le naproxène soient le reflet d'une débilite sous-jacente générale des mères qui serait produite par une augmentation de la susceptibilité des rates gravides aux ulcères gastro-intestinaux et la péritonite subséquente. La même observation a été faite avec l'ibuprofène. Les femelles gravides étaient 9 fois plus sensibles aux effets ulcérogènes de l'ibuprofène que les femelles non gravides. De la même façon, avec le naproxène, les lésions gastro-intestinales ont été moins fréquentes et moins étendues chez les rates témoins non gravides et appariées qui recevaient le médicament que chez les rates gravides ayant reçu le médicament du jour 15 de la gestation jusqu'à la mise bas.

Des données plus récentes suggèrent toutefois que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les anti-inflammatoires non stéroïdiens pourrait être liée à la réduction de la contractilité utérine. Le début du travail dans un modèle de rat peut donc être retardé par l'administration de naproxène sans augmenter la mortalité maternelle ou fœtale par rapport aux animaux témoins. Comme le naproxène inhibe la synthèse des prostaglandines in vitro, on a avancé que ce mécanisme assure la médiation des effets du naproxène sur la contractilité utérine.

Les mortalités maternelles et fœtales observées chez les rates recevant du naproxène étaient donc en apparence liées à une dystocie plutôt qu'à un effet toxique direct du composé. Le naproxène n'est pas le seul composé à avoir cet effet, car des résultats semblables ont été obtenus chez des rates avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens couramment administrés (AAS, indométacine, acide méfénamique et phénylbutazone). Les rapports d'autres études menées chez l'animal avec l'ibuprofène suggèrent des résultats similaires.

Au cours d'une étude sur la fertilité et la reproduction chez la souris, les femelles ont reçu 12, 36 ou 108 mg/kg de naproxène par jour à compter de 14 jours avant l'accouplement jusqu'au sevrage des petits. Il y a eu une augmentation de la mortalité maternelle à la plus forte dose, comme en témoigne la baisse de la survie après 21 jours et des indices de lactation. Il n'y a pas eu d'autres changements des paramètres examinés. Au cours d'une étude semblable chez le rat, des doses quotidiennes de 2, 10 ou 20 mg/kg ont été administrées à compter de 14 jours avant l'accouplement jusqu'au sevrage des petits. Autre qu'une réduction de la survie jusqu'au sevrage qui semblait attribuable aux soins médiocres donnés aux petits par les mères ayant reçu la plus forte dose, il n'y a pas eu de différences entre le groupe témoin et les groupes traités. Une femelle recevant la dose moyenne et une femelle recevant la plus forte dose sont mortes pendant le travail en raison du retard de la mise bas.

La toxicité du naproxène chez les animaux juvéniles a été comparée à celle chez les animaux

adultes. Des études de la DL<sub>50</sub> sur l'administration par voie orale d'une dose unique à des rats et des souris à peine sevrés menées en même temps que des études chez des animaux adultes ont révélé qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les valeurs obtenues chez les animaux pubères et impubères des deux espèces.

Une autre étude menée chez des souris juvéniles se composait de deux parties. Des animaux à peine sevrés ont été traités quotidiennement pendant un mois avec une préparation de naproxène pédiatrique. À la fin de la période de traitement, une partie des animaux ont été examinés pour déterminer si des changements pathologiques étaient survenus. On a laissé les animaux restants atteindre leur maturité et se reproduire.

La gastro-entéropathie caractéristique et habituelle des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens a été observée chez certaines souris recevant une dose élevée (135 mg/kg). L'administration de naproxène pendant le premier mois après le sevrage n'a pas produit de réduction subséquente de la fertilité ni de la capacité de reproduction des souris traitées.

### **Mutagénicité**

Des tests du pouvoir mutagène du naproxène ont été effectués avec 5 souches de bactéries et une souche de levures. Le test a été effectué avec et sans activation par microsomes de mammifères. Le naproxène a également été évalué au moyen du test du lymphome de souris. Le naproxène n'a pas eu d'effet mutagène.

### **Carcinogénicité**

Le composé a été ajouté à la nourriture de rats pour une durée allant jusqu'à 2 ans afin d'évaluer le potentiel cancérigène du naproxène. Le naproxène n'a pas révélé de potentiel cancérigène chez les rats.



## BIBLIOGRAPHIE

- Abrahams C, Levin NW. Analgesic nephropathy. *Lancet*. 1968 Mar 23;1(7543):645.
- Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1969 Sep;15(2):310-30.
- Ahern M, Booth J, Loxton A, McCarthy P, Meffin P, Kevat S. Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis: is there an interaction with nonsteroidal antiinflammatory drugs? *J Rheumatol*. 1988 Sep;15(9): 1356-60.
- Aiken JW. Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats: evidence that prostaglandins contribute to expulsion of fetus. *Nature*. 1972 Nov 3;240(5375):21-5.
- Ailabouni W, Eknayan G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in the elderly. A risk-benefit assessment. *Drugs Aging*. 1996 Nov;9(5):341-51.
- Aleve<sup>®</sup> (Naproxen Sodium Tablets USP) Product Monograph. Bayer Inc. Consumer Care Division. 14 January 2011.
- Anonymous. Analgesic and anti-inflammatory drugs. In Reynolds ed. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*. 1989; 1:25-6.
- Arnold R, Heimpel H. Aplastic anaemia after naproxen? *Lancet*. 1980 Feb 9;1(8163):321.
- Atta MG, Whelton A. Acute renal papillary necrosis induced by ibuprofen. *Am J Ther*. 1997 Jan;4(1):55-60.
- Baldwin AC, Stevenson SW, Dudley GA. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy after eccentric exercise in healthy older individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Aug;56(8):M510-3.
- Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2001 Feb;41(2):127-38.
- Bareille MP, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Liver damage and NSAIDs. *Therapie* 2001; 56:51-55.
- Barrera JE, Meyers AD, Hartford EC. Hypopharyngeal stenosis and dysphagia complicating toxic epidermal necrolysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Dec;124(12):1375-6.
- Barry M, Howe J, Back D, Breckenridge A, Brettle R, Mitchell R et al. The effects of indomethacin and naproxen on zidovudine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 1993 Jul;36(1):82-5.
- Becker-Cohen R, Frishberg Y. Severe reversible renal failure due to naproxen-associated acute interstitial nephritis. *Eur J Pediatr*. 2001 May;160(5):293-5.
- Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, Oderda GM. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2006;20(3):7-14.
- Bosseckert H. NSAR-nebenwirkungen am dünn darm and am kolon. *Verdauungskrankheiten*. 2000; 18(4):160-165.
- Boulinguez S, Cornee-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM. Analysis of the literature about drug-induced aphthous ulcers. *Ann Dermatol Venereol*. 2000 Feb;127(2):155-8.
- Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2000 Dec;143(6):1261-5.
- Boyd EM. The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid. *Toxicology*. 1959 May;1(3):229-39.
- Brenna E, Sandvik AK, Kleveland PM, Waldum HL. Tykktarmsskader av ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter. 1995; 115:1225-7.
- Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB, Chinitz JL. Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1979 Dec 6;301(23):1271-3.
- Bridges AJ, Marshall JB, Diaz-Arias AA. Acute eosinophilic colitis and hypersensitivity reaction associated with naproxen therapy. *Am J Med*. 1990 Oct;89(4):526-7.
- Burns JJ, Yu TF, Dayton PG, Gutman AB, Brodie BB. Biochemical pharmacological considerations of phenylbutazone and its analogues. *Ann N Y Acad Sci*. 1960 Mar 30;86:253-91.

- Celis H, Thijs L, Staessen JA, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. Interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drug intake and calcium-channel blocker-based antihypertensive treatment in the Syst-Eur trial. *J Hum Hypertens*. 2001 Sep;15(9):613-8.
- Chan TY. Severe asthma attacks precipitated by NSAIDs. *Ann Pharmacother*. 1995 Feb;29(2):199.
- Chapman P. Naproxen and sudden hearing loss. *J Laryngol Otol*. 1982 Feb;96(2):163-6.
- Chester R, Dukes M, Slater SR, Walpole AL. Delay of parturition in the rat by anti-inflammatory agents which inhibit the biosynthesis of prostaglandins. *Nature*. 1972 Nov 3;240(5375):37-8.
- Chudwin DS, Strub M, Golden HE, Frey C, Richmond GW, Luskin AT. Sensitivity to non-acetylated salicylates in a patient with asthma, nasal polyps, and rheumatoid arthritis. *Ann Allergy*. 1986 Aug;57(2): 133-4.
- Clausen E. Histological changes in rabbit kidneys induced by phenacetin and Acetylsalicylic acid. *Lancet*. 1964 Jul 18;18:123-4.
- Court H, Volans GN. Poisoning after overdose with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1984 Spring;3(1):1-21.
- Creemers MC, Chang A, Franssen MJ, Fiselier TJ, van Riel PL. Pseudoporphyria due to naproxen. A cluster of 3 cases. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(3):185-7.
- Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The delay of spontaneous labor by Naproxen in the rat model. *Prostaglandins*. 1973 Jun;3(6):827-37.
- Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The role of estradiol 17 in the activation of the uterus during premature labor and the effect of Naproxen, an inhibitor of prostaglandin synthesis. *Prostaglandins*. 1973 Jun;3(6):839-46.
- Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2204-8.
- Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Apr;32(4):268-93.
- Davis A, Day RO, Begg EJ. Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. *Aust N Z J Med*. 1986 Aug;16(4):537-46.
- De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):446-52.
- De Silva B, Banney L, Uttley W, Luqmani R, Schofield O. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Dermatol*. 2000 Nov-Dec;17(6):480-3.
- DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartziek RD et al. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther*. 1995 Jul-Aug;17(4):587-601.
- Drugdex. Cyclosporine. Micromex 2004.
- Drugdex. Lithium. Micromex 2004.
- Drugdex. Naproxen. Micromex 2004.
- Du Ville L, Debeuckelaere S, Reynaert H, Devis G. Pancreatitis associated with naproxen. *Am J Gastroenterol*. 1993 Mar;88(3):464.
- Dudley GA, Czerkawski J, Meinrod A, Gillis G, Baldwin A, Scarpone M. Efficacy of naproxen sodium for exercise-induced dysfunction muscle injury and soreness. *Clin J Sport Med*. 1997 Jan;7(1):3-10.
- Ellis DJ, Brown CA, Kamm BR, Taylor LA, Yang DS, Roe RL. Effects of naproxen on bleeding time and platelet function in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27:247.
- Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2001 Jul-Aug;15(4):371-5.
- Evans JM, McGregor E, McMahon AD, McGilchrist MM, Jones MC, White G et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *QJM*. 1995 Aug;88(8):551-7.

- Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 2002 Feb 11;162(3):265-70.
- Fraunfelder FT, Samples JR, Fraunfelder FW. Possible optic nerve side effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol.* 1994; 13:311-6.
- Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother.* 1992 Feb;26(2):234-7.
- Fricke JR et al. Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. *Curr Ther Res.* 1993;54:619-27.
- Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol.* 2002 Mar 21;89(6A):18D-25D.
- Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med.* 1994 Feb 14;154(3):311-6.
- Gebhardt M, Wollina U. Kutane Nebenwirkungen nichtsteroidaler antiphlogistika (NSAID). *Z Rheumatol.* 1995; 54:405-412.
- Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther.* 2004 Mar-Apr;11(2):85-94.
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Editors: Joel Hardman, Lee Limbird, A.G. Goodman Tenth Edition, Chapter 27 "Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout" Authors: L. Jackson Roberts II and Jason D. Morrow Pages: 687-731
- Goodwin SD, Glenn RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports. *Arch Intern Med.* 1992 Jul;152(7):1521-4.
- Grattan CEH et al. Naproxen induced erythema nodosum. *Br Med J.* 1984; 288: 114.
- Grennan DM, Jolly J, Holloway LJ, Palmer DG. Vasculitis in a patient receiving naproxen. *N Z Med J.* 1979 Jan 24;89(628):48-9.
- Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol.* 2000 Mar 1;151(5):488-96.
- Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1990 Mar;18(3):210-9.
- Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol.* 1995 Jun;22(2):457-79.
- Health Canada Bureau of nutritional Sciences Food Directorate: Analysis of policy recommendations concerning the addition of vitamins and minerals to foods. October 1999.
- Health Canada: Chapter 3: nutrition intervention in hepatitis C. Hepatitis C: Nutrition care Canadian guidelines for health care providers.
- Health Canada: Problem solver in hypertension management and control. The health heart kit. Helping your patients reduce their risk.
- Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med.* 1995 Jan;24(1):46-8.
- Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med.* 1998 May 25;158(10):1108-12.
- Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2001 Feb 19;110 Suppl 3A:20S-7S.
- Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 24;160(14):2093-9.

- Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol*. 2002 Feb;55(2):157-63.
- Heymann WR, Lerman JS, Luftschein S. Naproxen-induced lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Feb;10(2 Pt 1):299-301.
- Hitchens JT, Goldstein S, Sambuca A & Shemano I. *Pharmacologist* 9:242 (1967).
- Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med*. 1991 Jul;151(7):1309-13.
- Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kaihlenen PM, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med*. 1995 May 22;155(10):1049-54.
- Hughes JA, Sudell W. Hemolytic anemia associated with naproxen. *Arthritis Rheum*. 1983 Aug;26(8): 1054.
- Hunt PJ, Gibbons SS. Naproxen induced thrombocytopenia: a case report. *N Z Med J*. 1995 Nov 24;108(1012):483-4.
- Ivey KJ, Rooney PJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1989 Aug;3(2):393-409.
- Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Goodwin TJ. Naproxen-associated vasculitis. *Postgrad Med J*. 1992 Sep;68(803):766-7.
- Jain A, McMahon FG, Slattery JT, Levy G. Effect of naproxen on the steady-state serum concentration and anticoagulant activity of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 Jan;25(1):61-6.
- Jamali F, Stevens DR. Naproxen excretion in milk and its uptake by the infant. *Drug Intell Clin Pharm*. 1983 Dec;17(12):910-1.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 13;160(5):610-9.
- Jiang HK, Chang DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. *Clin Rheumatol*. 1999;18(4):339-45.
- Johnson AG, Seidemann P, Day RO. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994 Oct;32(10):509-32.
- Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging*. 1998 Jan;12(1):17-27.
- Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf*. 1997 Nov;17(5):277-89.
- Julou L, Ducrot R, Fournel J, Ganter P, Populaire P, Durel J, Myon J, Pascal S, Pasquet J. [Toxicologic study of methiazinic acid (16091 R.P)] *Arzneimittelforschung*. 1969 Aug;19(8):1207-14. French.
- Kahn LH, Chen M, Eaton R. Over-the-counter naproxen sodium and esophageal injury. *Ann Intern Med*. 1997 Jun 15;126(12):1006.
- Källén, B. 2003. Maternal Drug Use and Infant Cleft Lip/Palate With Special Reference to Corticoids. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*: 40,(6): 624-628.
- Kiersch TA, Halladay SC, Hormel PC. A single-dose, double-blind comparison of naproxen sodium, acetaminophen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther*. 1994 May-Jun;16(3):394-404.
- Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther*. 1993 Sep-Oct;15(5):845-54.
- Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril*. 1987 May;47(5):773-7.
- Klassen DK, Jane LH, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nifedipine. *Am J Hypertens*. 1995 Feb;8(2):146-53.
- Kovacevic L, Bernstein J, Valentini RP, Imam A, Gupta N, Mattoo TK. Renal papillary necrosis induced by naproxen. *Pediatr Nephrol*. 2003 Aug;18(8):826-9.

- Kulling PE, Backman EA, Skagius AS, Beckman EA. Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(2):173-7.
- Levin GM, Grum C, Eisele G. Effect of over-the-counter dosages of naproxen sodium and acetaminophen on plasma lithium concentrations in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 1998 Jun;18(3):237-40.
- Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Nessel L et al. Risk of Serious Upper Gastrointestinal Toxicity With Over-the-Counter Nonaspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2005 Dec; 129(6): 1865-1874.
- Lewis RV. Severe asthma after naproxen. *Lancet*. 1987 May 30;1(8544):1270.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 16;327(7411):368.
- Londino AV Jr, Wolf GL, Calabro JJ, Perrone SJ. Naproxen and pneumonitis. *JAMA*. 1984 Oct 12;252(14):1853.
- Maerker JM, Harm A, Foeldvari I, Hoger PH. Naproxeninduzierte Pseudoporphyrie. *Hautarzt*. 2001;52:1026-1029.
- Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Saf*. 1996 Jul;15(1):64-71.
- McKinnon BJ, Lassen LF. Naproxen-associated sudden sensorineural hearing loss. *Mil Med*. 1998 Nov;163(11):792-3.
- McMahon AD, Evans JM, MacDonald TM. Hypersensitivity reactions associated with exposure to naproxen and ibuprofen: a cohort study. *J Clin Epidemiol*. 2001 Dec;54(12):1271-4.
- McNeil P, MacKenzie I, Manoharan A. Naproxen-associated aplastic anaemia. *Med J Aust*. 1986 Jul 7;145(1):53-5.
- Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Aug;39(8):880-2.
- Methotrexate Drugdex Micromex 2004
- Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2002;25(5):345-72.
- Mordes JP, Johnson MW, Soter NA. Possible naproxen-associated vasculitis. *Arch Intern Med*. 1980 Jul;140(7):985.
- Nadell J, Bruno J, Varady J, Segre EJ. Effect of naproxen and of aspirin on bleeding time and platelet aggregation. *J Clin Pharmacol*. 1974 Apr;14(4):176-82.
- Nicastro NJ. Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol*. 1989 Dec;21(12):447-50.
- Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb 3;322(7281):266-70.
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions--2. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 May 3;292(6529):1190-1.
- Nygard N, Starkebaum G. Naproxen and agranulocytosis. *JAMA*. 1987 Apr 3;257(13):1732.
- Ogawa H, Kurashima K, Namura M, Kanaya H, Kawamura Y, Ohka T et al. Pulmonary infiltrates with eosinophilia due to naproxen. *Jpn J Med*. 1991 Jan-Feb;30(1):32-4.
- Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001 ;10(3): 135-9.

- Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an under recognized public health problem. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):777-84.
- Pai S, Marinkovich MP. Epidermolysis bullosa: new and emerging trends. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(6):371-80.
- Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, Duque Oliart A, Ris Romeu J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1996 Nov 25;156(21):2433-9.
- Perez-Gutthann S, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacotherapy.* 1999 Jul;19(7):854-9.
- Petersen B, Brune K, Burkhard Hinz E. Naproxen sodium, for the treatment of mild to moderate pain: experience in medical and pharmaceutical practice. *DAZ.* 2002;18:271-275.
- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991 May 1;114(9):735-40.
- Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol.* 1992 Feb;21(1):60-5.
- Pullar T, Capell HA. Interaction between oral anti-coagulant drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a review. *Scott Med J.* 1983 Jan;28(1):42-7.
- Ragheb M, Powell AL. Lithium interaction with sulindac and naproxen. *J Clin Psychopharmacol.* 1986 Jun;6(3):150-4.
- Ravi S, Keat AC, Keat EC. Colitis caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J.* 1986 Aug;62(730):773-6.
- Renschler H, Schaeffer A, Tholan H, Voegtli J. [Genesis of interstitial nephritis.] *Schweiz Med Wochenschr.* 1956 Sep 1;86(35):978-81.
- Roe RL, Ellis DJ, Bruno JJ. Effect of naproxen on platelet function in male and female subjects. *Clin Res.* 1980;28:322a.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1600-7.
- Runkel R, Chaplin M, Boost G, Segre E, Forchielli E. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. *J Pharm Sci.* 1972 May;61(5):703-8.
- Runkel R, Chaplin MD, Sevelius H, Ortega E, Segre E. Pharmacokinetics of naproxen overdoses. *Clin Pharmacol Ther.* 1976 Sep;20(3):269-77.
- Runkel R, Mroszczak E, Chaplin M, Sevelius H, Segre E. Naproxen-probenecid interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1978 Dec;24(6):706-13.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel U, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001 Jan 4;344(1):3-10.
- Saker BM, Kincaid-Smith P. Papillary necrosis in experimental analgesic nephropathy. *Br Med J.* 1969 Jan 18;1(5637):161-2.
- Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol.* 1995 Mar;35(3):209-19.
- Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2000;19(3):242-4.

- Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004 Jul;31(7):1373-83.
- Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug Interactions. *Drugs*. 2002;62(10):1481-502.
- Seaton RA, France AJ. Recurrent aseptic meningitis following non-steroidal anti-inflammatory drugs--a reminder. *Postgrad Med J*. 1999 Dec;75(890):771-2.
- Segre EJ. Naproxen sodium (Anaprox): pharmacology, pharmacokinetics and drug interactions. *J Reprod Med*. 1980 Oct;25(4 Suppl):222-5.
- Sevelius H, Runkel R, Segre E, Bloomfield SS. Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Sep;10(3):259-63.
- Sheehan NJ. Pulmonary infiltrates and eosinophilia associated with naproxen. *Br J Rheumatol*. 1985 Aug;24(3):302-3.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*. 1993 Jul 26;153(14):1665-70.
- Simon LS, Basch CM, Young DY, Robinson DR. Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. *Br J Rheumatol*. 1992 Mar;31(3):163-8.
- Singh RR, Malaviya AN, Pandey JN, Guleria JS. Fatal interaction between methotrexate and naproxen. *Lancet*. 1986 Jun 14;1(8494):1390.
- Slattery JT, Levy G, Jain A, McMahon FG. Effect of naproxen on the kinetics of elimination and anticoagulant activity of a single dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 Jan;25(1):51-60.
- Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol*. 1996 May;35(5):458-62.
- Spence JD. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the blood-pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine. *J Hypertens*. 1996 Jan;14(1):145.
- Stewart CF, Fleming RA, Arkin CR, Evans WE. Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 1990 Apr;47(4):540-6.
- Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf*. 2002;25(8):545-51.
- Strom BL, Schinnar R, Bilker WB, Feldman H, Farrar JT, Carson JL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med*. 1997 Dec 8-22;157(22):2626-31.
- Sylvia LM, Forlenza SW, Brocavich JM. Aseptic meningitis associated with naproxen. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988 May;22(5):399-401.
- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G, Pieton R. Asthmatic attacks induced in aspirin-sensitive patients by diclofenac and naproxen. *Br Med J*. 1977 Jul 23;2(6081):231-2.
- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 1977 Nov;60(5):276-84.
- Szmyd L Jr, Perry HD. Keratopathy associated with the use of naproxen. *Am J Ophthalmol*. 1985 May 15;99(5):598.
- Todd PA, Clissold SP. Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs*. 1990 Jul;40(1):91-137.

- Tomlinson RV, Ringold HJ. Relationship between inhibition of prostaglandin synthesis and drug efficacy: support for the current theory on mode of action of aspirin-like drugs. *Biochem Biophys Res Commun.* 1972 Jan 31;46(2):552-9.
- Trechot P, Gillet P, Gay G, Hanesse B, Netter P, Castot A, Larrey D. Incidence of hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Ann Rheum Dis.* 1996 Dec;55(12):936.
- Vale JA, Meredith TJ. Acute poisoning due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical features and management. *Med Toxicol.* 1986 Jan-Feb; 1 (1):12-31.
- van Puijenbroek EP, Egberts AC, Heerdink ER, Leufkens HG. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Dec;56(9-10):733-8.
- van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboom RH, Leufkens HG. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother.* 2002 Jan;36(1):24-9.
- Veal GJ, Back DJ. Metabolism of Zidovudine. *Gen Pharmacol.* 1995 Nov;26(7):1469-75.
- Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1997 Feb;40(2):201-8.
- Weber SS, Bankhurst AD, Mroszczak E, Ding TL. Effect of Mylanta on naproxen bioavailability. *Ther Drug Monit.* 1981;3(1):75-83.
- Weksler BB, Lehany AM. Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. *DICP.* 1991 Nov;25(11):1183-4.
- Whiting B, Williams RL, Lorenzi M, Varady JC, Robins DS. Effect of naproxen on glucose metabolism and tolbutamide kinetics and dynamics in maturity onset diabetics. *Br J Clin Pharmacol.* 1981 Mar;11(3):295-302.
- Winder CV, Welford M, Wax J, Kaump DH. Pharmacologic and toxicologic studies of m-(1-methyl-3-propyl-3-pyrrolidiny)phenol (CI-572), an analgetic and antitussive agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 1966 Oct;154(1):161-75.
- Woodard G, Post KF, Cockerell KO & Cronin MTI. *Toxic. Appl. Pharmacol.* 7:503 (1965).
- Wright MS. Drug-induced hemolytic anemias: increasing complications to therapeutic interventions. *Clin Lab Sci.* 1999 Mar-Apr;12(2):115-8.



### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### NAPROXEN

(Comprimés de naproxène sodique USP, 220 mg)  
Comprimés et comprimés-capsules

**Le présent dépliant est la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du naproxène sodique et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements connus sur le naproxène sodique. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.**

#### À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

##### Emploi du médicament :

Le naproxène sodique procure un soulagement rapide et efficace de la douleur comme la douleur arthritique et la douleur de l'inflammation. Le naproxène sodique soulage les troubles arthritiques tels que la raideur, la douleur éprouvée le jour ou la nuit à cause de l'arthrite ou la raideur liée aux affections rhumatismales. Le naproxène sodique soulage également les douleurs articulaires et corporelles, les douleurs musculaires, les douleurs des entorses et des foulures, les maux de dos, les douleurs légères, les maux de tête, la migraine, les crampes menstruelles, les douleurs suite à une chirurgie mineure, les maux de dents, les douleurs des extractions dentaires et les douleurs associées au rhume en plus de réduire la fièvre. Les études cliniques montrent que le soulagement dure jusqu'à 12 heures.

##### Effet du médicament :

Le naproxène sodique soulage la douleur et réduit la fièvre. Le naproxène sodique agit à la fois au foyer de la douleur et dans le système nerveux central. Le naproxène sodique agit rapidement et traite la douleur là où elle commence.

##### Les cas dans lesquels il ne faut pas l'utiliser :

Ne prenez pas de naproxène sodique si :

- vous êtes allergique au naproxène, au naproxène sodique ou à tout ingrédient de la formulation;
- vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres salicylates ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- vous avez un ulcère gastro-duodéal en poussée évolutive, des antécédents d'ulcères récurrents ou des saignements gastro-intestinaux actifs;
- vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin;
- vous avez une maladie du foie (évolutive ou grave);

- vous avez une maladie du rein (grave ou qui s'aggrave);
- vous êtes dans le troisième trimestre de votre grossesse.

##### Ingrédient médicinal :

Naproxène sodique, 220 mg

##### Ingrédients non médicinaux :

Bleu n°2 FD&C, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone, eau purifiée, talc et dioxyde de titane.

##### Formes posologiques offertes :

Comprimés et comprimés-capsules de 220 mg

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**AVANT de prendre du naproxène sodique, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez ou avez présenté :**

- de l'asthme ou une maladie respiratoire semblable;
- des polypes nasaux;
- des démangeaisons cutanées et de l'urticaire;
- une maladie gastro-intestinale;
- de l'hypertension artérielle;
- un trouble de la coagulation sanguine;
- une maladie ou insuffisance cardiaque;
- toute autre maladie grave.

**OU si :**

- vous essayez de concevoir un enfant;
- vous êtes dans votre premier ou deuxième trimestre de grossesse;
- vous allaitez.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

**AVANT de prendre du naproxène sodique, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, surtout les suivants :**

- des anticoagulants (médicaments qui réduisent la coagulation du sang);
- des antihypertenseurs pour votre cœur (y compris les inhibiteurs de l'ECA et les bêta-bloquants);
- des diurétiques (« pilules pour éliminer l'eau »);
- de la cyclosporine;
- des glucocorticoïdes;
- du lithium;
- du méthotrexate;
- de l'AAS à faible dose pour un traitement préventif quotidien sous supervision médicale (par ex. ASPIRIN<sup>MD</sup> 81 mg);
- des AINS ou d'autres médicaments contre la

douleur (par ex. l'ibuprofène et l'acétaminophène).

La prise du naproxène sodique avec un repas peut légèrement retarder son absorption.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Adultes (de 12 à 65 ans) : Un comprimé ou comprimé-capsule toutes les 8 à 12 heures.

Adultes de plus de 65 ans : Un comprimé ou comprimé-capsule toutes les 12 heures. Ne prenez pas plus de 2 comprimés ou comprimés-capsules par période de 24 heures. Prenez chaque dose de médicament avec un grand verre d'eau. N'utilisez pas ce médicament chez les enfants de moins de 12 ans. Consultez un médecin si la fièvre dure plus de 3 jours, si la douleur dure plus de 5 jours ou si vos symptômes changent.

### Surdosage :

En cas de surdosage, appelez immédiatement un centre antipoison ou un médecin, même en l'absence de symptômes.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, le naproxène sodique peut parfois occasionner des effets secondaires indésirables. Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de brûlures d'estomac, de nausées, de vomissements, de tintement ou bourdonnement d'oreilles, de ballonnement, de diarrhée ou de constipation.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant que vous prenez du naproxène sodique, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux urgents IMMÉDIATEMENT en cas de difficulté respiratoire, d'enflure du visage, d'urticaire, d'éruptions cutanées ou de démangeaisons.

Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien en cas de selles noires, de douleur abdominale grave, de tout changement de la vision ou de rétention de liquides.

Si vous ressentez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, évitez de conduire ou d'utiliser des machines et

communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant que vous prenez du naproxène sodique, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT LE CONSERVER

### ● ATTENTION : Gardez hors de portée des enfants.

Cet emballage renferme assez de médicament pour causer des effets nocifs graves à un enfant.

Conservez-le à température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C).

Offert en emballage à l'épreuve des enfants et non à l'épreuve des enfants.

## DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

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

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

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

## RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé peuvent être consultés à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca> (Base de données sur les produits pharmaceutiques).

Ce dépliant a été rédigé par Perrigo® International.

Dernière révision : 11 janvier 2012

Fabriqué par : Perrigo® International  
Allegan, Michigan 49010 É.-U.

Importé par : The Shandex Group  
Pickering (Ontario) L1W 3C1