

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**MYLAN-NAPROXEN EC**

Comprimé entérosoluble de naproxen

250 mg, 375 mg et 500 mg

Norme pharmaceutique reconnue

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de révision:
Le 10 mars 2015

N° de contrôle de la présentation: 181728

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE.....	24
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	42

Pr MYLAN-NAPROXEN EC

Comprimé entérosoluble de naproxen

250 mg, 375 mg et 500 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques / concentration	Tous les ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimés entérosolubles à 250, 375 et 500 mg	Croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et povidone, en tant qu'ingrédients inactifs. La suspension d'enrobage est constituée de : copolymère d'acide méthacrylique, polyéthylèneglycol, émulsion de siméthicone, hydroxyde de sodium, talc et dioxyde de titane. L'encre d'impression pour MYLAN-NAPROXEN EC (250 mg, 375 mg et 500 mg) contient : alcool, hydroxyde d'ammonium, éthanol, oxyde de fer noir, propylèneglycol et vernis à la gomme laque.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYLAN-NAPROXEN EC (naproxen) est indiqué pour :

- le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde, et de la spondylarthrite ankylosante.
- le soulagement des douleurs mineures au niveau des muscles, des os et des articulations, ainsi que des douleurs légères à modérées accompagnées d'inflammation dans les lésions musculo-squelettiques (entorses et foulures) et dans la dysménorrhée primaire.

Les préparations à libération modifiée de naproxen (comprimés entérosolubles) ne sont pas recommandées pour le traitement initial de la douleur aiguë parce que l'absorption du naproxen est retardée.

Pour les patients présentant un risque accru d'événements cardiovasculaires et/ou gastro-intestinaux indésirables, d'autres stratégies de gestion qui n'incluent PAS l'utilisation des AINS doivent d'abord être considérées. (Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

L'utilisation de MYLAN-NAPROXEN EC devrait se limiter à la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque possible d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables. (Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

L'utilisation de MYLAN-NAPROXEN EC, en tant qu'AINS, ne traite PAS la maladie clinique et n'empêche pas sa progression.

L'utilisation MYLAN-NAPROXEN EC, en tant qu'AINS, ne peut que soulager les symptômes et réduire l'inflammation tant que le patient continue de le prendre.

Gériatrie (> 65 ans)

Les données d'essais cliniques et provenant de l'expérience post-commercialisation indiquent que l'utilisation chez la population gériatrique serait associée à des différences d'innocuité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pédiatrie (< 18 ans)

MYLAN-NAPROXEN EC est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir CONTRE-INDICATIONS).

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-NAPROXEN EC est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- le contexte péri-opératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que NAPROXEN n'ait PAS fait l'objet d'études parmi cette population de patients, un AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui a été étudié dans un tel contexte a provoqué une incidence accrue d'événements cardiovasculaires ou thrombo-emboliques, des infections chirurgicales profondes et des complications de plaie sternale.
- le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et d'une parturition prolongée;
- les femmes qui allaitent en raison du risque de réaction indésirable grave chez le nourrisson;
- une insuffisance cardiaque grave non contrôlée;
- une hypersensibilité connue au naproxen ou à n'importe lequel de ses composants ou excipients;
- des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS - rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux,

asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable. Il est important de se rappeler qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactions d'hypersensibilité, Réactions anaphylactoïdes);

- un ulcère gastroduodéal actif, une hémorragie gastro-intestinale active;
- une hémorragie cérébrovasculaire ou autres troubles hémorragiques;
- une maladie intestinale inflammatoire;
- des troubles hépatiques importants ou une maladie active du foie;
- une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/sec) ou maladie du rein qui empire (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale);
- une hyperkaliémie connue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique);
- les enfants et les adolescents de moins de 18 ans depuis les comprimés entérosoluble de naproxen n'ont pas été étudiés chez les sujets moins de 18 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque d'événements cardiovasculaires indésirables : cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (de classe II à IV selon la New York Heart Association [NYHA]). (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires)

MYLAN-NAPROXEN EC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut progresser avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit MYLAN-NAPROXEN EC à un patient atteint de cardiopathie ischémique (y compris, mais de façon NON limitative, l'infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine), d'une maladie cérébrovasculaire (y compris mais de façon NON limitative, l'accident vasculaire cérébral, les accidents ischémiques transitoires et/ou l'amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (classe II à IV de la NYHA).

L'utilisation des AINS, comme MYLAN-NAPROXEN EC, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'augmentation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique).

Les essais cliniques randomisés avec NAPROXEN n'ont pas été conçus de manière à déceler les différences entre les événements cardiovasculaires dans un contexte chronique. Par conséquent, la prudence est recommandée au moment de la prescription de MYLAN-NAPROXEN EC.

Risque d'événements gastro-intestinaux indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil gastro-intestinal).

L'utilisation des AINS, comme MYLAN-NAPROXEN EC, est associé à une incidence accrue d'événements gastrointestinaux indésirables (comme l'ulcération, l'hémorragie, la perforation et l'obstruction des voies gastro-intestinales hautes et basses).

Généralités

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires et, par conséquent, des soins particuliers sont recommandés pour le traitement de cette population. **Afin de minimiser le risque possible d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme avec les autres AINS, la prudence est recommandée pour le traitement des patients âgés qui présentent de plus fortes probabilités de souffrir de dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque. Pour les patients à risque élevé, des traitements sans AINS devraient être envisagés.

MYLAN-NAPROXEN EC n'est PAS recommandé pour usage avec d'autres AINS, à l'exception d'AAS à faible dose comme prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du risque de réactions indésirables additives. (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS)

MYLAN-NAPROXEN EC ne devrait pas être administré en concomitance avec le médicament apparenté Anaprox® (naproxen sodique), car tous deux circulent dans le plasma sous forme d'anion naproxen.

Carcinogenèse et mutagenèse

D'après les données tirées des études sur les animaux, naproxen n'est ni cancérigène ni mutagène (voir Partie II, TOXICOLOGIE, pour les études sur les animaux).

Événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires

MYLAN-NAPROXEN EC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut progresser avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est de mise lorsque l'on prescrit MYLAN-NAPROXEN EC à un patient présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire, la maladie cérébrovasculaire ou la maladie rénale, comme les maladies suivantes (cette liste n'est PAS exhaustive) :

- Hypertension
- Dyslipidémie ou hyperlipidémie
- Diabète sucré
- Insuffisance cardiaque congestive (de classe I selon la NYHA)
- Maladie coronarienne (athérosclérose)
- Maladie artérielle périphérique
- Tabagisme
- Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/sec

L'utilisation des AINS, comme MYLAN-NAPROXEN EC, peut déclencher de l'hypertension ou empirer une hypertension préexistante, pouvant l'une comme l'autre aggraver le risque d'événements cardiovasculaires, tel que décrit ci-dessus. La tension artérielle devrait donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d'interrompre le traitement par MYLAN-NAPROXEN EC si celui-ci provoque l'apparition ou l'aggravation de l'hypertension. L'utilisation des AINS, comme MYLAN-NAPROXEN EC, peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive par un mécanisme réglé par la fonction rénale. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique)

Chez les patients qui présentent un risque élevé d'événements cardiovasculaires indésirables, il est recommandé d'envisager d'abord d'autres stratégies thérapeutiques qui ne font PAS appel aux AINS. **Afin de réduire au minimum le risque d'événements cardiovasculaires indésirables, il faut administrer la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.**

Fonction endocrinienne et métabolisme

Corticostéroïdes : MYLAN-NAPROXEN EC n'est PAS un substitut de corticostéroïde. Il ne traite PAS l'insuffisance surrénalienne. L'interruption brusque du traitement par corticostéroïdes peut exacerber toute maladie qui répond à la corticothérapie. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, le traitement devrait être réduit progressivement si l'on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes.

(Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes)

Appareil gastro-intestinal (GI)

Une toxicité grave (parfois mortelle) pour l'appareil gastro-intestinal, telle que l'ulcération, l'hémorragie, l'inflammation, la perforation et l'obstruction des voies gastro-intestinales hautes et basses, peut se produire en tout temps, avec ou sans symptômes, chez les patients traités avec des AINS, comme MYLAN-NAPROXEN EC. Des problèmes mineurs au niveau du tube digestif supérieur, tels que la dyspepsie, se produisent couramment. Les fournisseurs de soins de santé doivent surveiller les patients traités avec MYLAN-NAPROXEN EC afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas de symptômes d'ulcère ou d'hémorragie au niveau de l'appareil gastro-intestinal, même s'ils n'en ont jamais eus auparavant. La plupart des notifications volontaires d'événements gastro-intestinaux mortels concernent des patients âgés ou affaiblis et il faut donc prendre des précautions lors du traitement de cette population. **Afin de minimiser le risque possible d'un événement gastro-intestinal indésirable, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Pour les patients à risque élevé, des traitements de remplacement sans AINS devraient être envisagés. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations spéciales, Gériatrie)

Il faut mettre les patients au courant des signes et symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et leur recommander de cesser d'utiliser MYLAN-NAPROXEN EC et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils présentent de tels symptômes. L'utilité de la surveillance régulière en laboratoire n'a PAS été démontrée et n'a pas été suffisamment évaluée. La plupart des patients traités avec des AINS qui présentent un événement indésirable grave au niveau du tube digestif supérieur n'ont pas de symptômes. Des ulcères du tube digestif supérieur, d'abondantes hémorragies ou des perforations causées par les AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant trois à six mois et chez 2 à 4 % des patients traités pendant une année. Ces tendances se poursuivent et accroissent ainsi la probabilité d'un événement gastro-intestinal grave à un moment quelconque du traitement. Même le traitement à court terme pose des risques.

La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit MYLAN-NAPROXEN EC aux personnes qui présentent des antécédents d'ulcères gastroduodénaux ou d'hémorragie gastro-intestinale, car lorsqu'elles sont traitées avec des AINS, ces personnes ont un risque d'hémorragie gastro-intestinale plus de dix fois supérieur à celui que courent les personnes qui ne présentent ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque possibles relatifs à l'ulcération et à l'hémorragie gastro-intestinale, notons l'infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, un traitement prolongé avec des AINS, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général ou un traitement concomitant avec n'importe laquelle des substances suivantes :

- anticoagulant (p. ex. warfarine)
- agent antiplaquettaire (p. ex. AAS, clopidogrel)
- corticostéroïde oral (p. ex. prednisone)
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à une hématurie ou à une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement avec un AINS. Si de tels symptômes se manifestent et qu'aucune autre explication n'est possible, interrompre le traitement par MYLAN-NAPROXEN EC afin de vérifier si les symptômes disparaissent avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

Hématologie

Les AINS inhibant la biosynthèse de la prostaglandine entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet indésirable pourrait se produire (p. ex., les patients qui prennent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie et de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent MYLAN-NAPROXEN EC.

Anticoagulants : De nombreuses études ont démontré que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de MYLAN-NAPROXEN EC et de warfarine exige une surveillance étroite du Rapport international normalisé (RIN).

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

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

L'efficacité de NAPROXEN et d'autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'a pas été démontrée et c'est pourquoi ils ne devraient PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies cardiovasculaires thrombo-emboliques. Les traitements antiplaquettaires (p. ex., AAS) ne devraient PAS être interrompus. Certaines données indiquent que l'utilisation des AINS avec l'AAS peut significativement atténuer les effets de protection cardiovasculaire de l'AAS. (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS)

L'administration concomitante de NAPROXEN et de faibles doses d'AAS augmente les risques d'ulcère du tube digestif et de complications connexes.

Dyscrasies sanguines : Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplastique et l'agranulocytose) associées à l'usage des AINS sont rares, mais elles pourraient survenir et avoir de graves conséquences.

L'anémie peut parfois se présenter chez les patients recevant des AINS, y compris MYLAN-NAPROXEN EC. Cela peut être attribuable à la rétention de fluides, à la perte de sang dans l'appareil gastro-intestinal ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. Les patients suivant un traitement à long terme avec des AINS, y compris par NAPROXEN, devraient faire vérifier leur niveau d'hémoglobine ou d'hématocrite s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie ou de perte de sang.

Hépatique, biliaire ou pancréatique

Comme pour tout autre AINS, une élévation mineure des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline) peut se produire chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires durant le cours du traitement.

La maladie hépatique chronique associée à l'alcoolisme et probablement d'autres formes de cirrhose diminuent la concentration plasmatique totale du naproxen, mais celle du naproxen non lié est accrue. La signification de cette observation pour l'ajustement posologique du naproxen est inconnue, mais il faut faire preuve de prudence lorsque des doses élevées sont requises. Il est prudent d'avoir recours à la plus faible dose efficace.

Si un patient présente des symptômes ou des signes de dysfonction hépatique, ou si son épreuve de la fonction hépatique révèle des résultats anormaux, il faudrait l'examiner afin de surveiller l'apparition d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement. Des réactions hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, parfois mortelles, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les résultats des épreuves hépatiques continuent d'être anormaux ou empirent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie du foie se manifestent (p. ex., ictère) ou si des manifestations systémiques apparaissent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.).

Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une anomalie de la fonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes : Comme pour tous les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez certains patients n'ayant jamais été exposés à NAPROXEN. Au cours de l'expérience de post-commercialisation, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients recevant NAPROXEN. MYLAN-NAPROXEN EC ne devrait PAS être administré à des patients atteints de la triade AAS. Ce complexe symptomatique se rencontre typiquement chez des patients asthmatiques qui souffrent de rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou qui manifestent des bronchospasmes graves et potentiellement mortels après avoir pris de l'AAS ou un autre AINS (voir CONTRE-INDICATIONS).

Intolérance à l'AAS : MYLAN-NAPROXEN EC ne devrait PAS être administré aux patients présentant le syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème de Quincke, la rhinite ou autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. En outre, les personnes qui présentent les problèmes médicaux susmentionnés ont un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Réactions cutanées graves : (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Peau)

Fonction immunitaire

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Infection, Méningite aseptique)

Infection

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

Méningite aseptique : Dans certains cas rares, on a observé des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation) chez des patients traités avec des AINS. Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposées à la maladie. Le médecin doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance à l'égard du développement d'une telle complication.

Neurologie

Certains patients peuvent éprouver une somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, un acouphène ou une perte d'audition, de l'insomnie ou de la dépression après avoir utilisé des AINS, comme MYLAN-NAPROXEN EC. Si ces réactions indésirables se manifestent, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent une vigilance.

Ophtalmologie

Certains patients ont signalé une vision floue ou réduite après avoir utilisé des AINS. Si de tels symptômes se produisent, l'utilisation de MYLAN-NAPROXEN EC devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être réalisé. L'examen ophtalmologique devrait être effectué régulièrement chez tout patient recevant MYLAN-NAPROXEN EC pendant une période de temps prolongée.

Considérations péri-opératoires

(Voir CONTRE-INDICATIONS : Pontage aorto-coronarien)

Psychiatrie

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Neurologie)

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a provoqué une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a signalé l'apparition de néphrites

interstitielles aiguës, d'une hématurie, d'une protéinurie légère ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

On a observé une insuffisance rénale due aux AINS chez des patients atteints d'affections prérénales menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Les prostaglandines du rein contribuent au maintien de l'irrigation rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse des prostaglandines et provoquer une altération de la fonction rénale. Les patients qui ont le plus grand risque de ce genre de réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/sec), les patients déshydratés, les patients qui suivent un régime faible en sel, les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une dysfonction hépatique, les patients qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II, de la cyclosporine ou des diurétiques, ou encore, les personnes âgées. On a signalé une insuffisance rénale grave ou présentant un danger de mort chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou altérée après un traitement de courte durée avec des AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex., déshydratation cause par une gastro-entérite). L'interruption du traitement avec un AINS est habituellement suivie du retour à l'état précédant le traitement.

La prudence est de mise lorsque l'on amorce un traitement par AINS, tel que par MYLAN-NAPROXEN EC, chez des patients considérablement déshydratés. Il est conseillé de réhydrater le patient avant de commencer le traitement. La prudence est également recommandée chez les patients qui présentent une néphropathie existante.

Maladie rénale avancée : (Voir CONTRE-INDICATIONS)

Équilibre hydro-électrolytique : L'utilisation des AINS, comme MYLAN-NAPROXEN EC, peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose, qui peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et en conséquence, une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. La prudence est donc recommandée lorsque l'on prescrit MYLAN-NAPROXEN EC à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque affaiblie, qui font de l'hypertension, qui sont âgés ou qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à une rétention aqueuse (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires).

L'utilisation des AINS, comme MYLAN-NAPROXEN EC, peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II, de la cyclosporine ou certains diurétiques dans le cadre d'un traitement concomitant.

Les électrolytes devraient être surveillés régulièrement (voir CONTRE-INDICATIONS).

Fonction respiratoire

L'asthme induit par l'AAS est un signe très important, quoique peu courant, de la sensibilité à l'AAS et aux AINS. Il est plus fréquent chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Fonction sexuelle et reproductive

L'utilisation de MYLAN-NAPROXEN EC, comme avec tout autre médicament qui inhibe la synthèse de la cyclooxygénase et des prostaglandines, peut entraver la fertilité et n'est pas recommandée pour les femmes tentant de concevoir. Par conséquent, il est recommandé de considérer l'interruption du traitement par MYLAN-NAPROXEN EC chez les femmes ayant des difficultés de conception ou qui font l'objet d'une investigation pour cause d'infertilité.

Peau

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliatrice et érythème polymorphe) ont été associées à l'utilisation de certains AINS. Le taux de ces réactions est faible et, dans la plupart des cas, ces réactions ont été signalées pendant la surveillance post-commercialisation chez des patients prenant d'autres médicaments également associés à l'apparition possible de ces réactions cutanées graves. La causalité n'est donc PAS encore établie. Ces réactions présentent un danger de mort, mais elles peuvent être réversibles, pourvu que l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié soit instauré. Les patients devraient être avisés d'abandonner leur AINS et de communiquer avec leur médecin s'ils contractent une éruption cutanée. Après avoir examiné le patient, le médecin lui donnera des conseils, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

Populations spéciales

Femmes enceintes : MYLAN-NAPROXEN EC est CONTRE-INDIQUÉ pour une utilisation pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du risque d'entraîner une parturition prolongée (voir TOXICOLOGIE).

La prudence est recommandée lorsqu'on prescrit MYLAN-NAPROXEN EC pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse (voir TOXICOLOGIE).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer la grossesse et/ou le développement embryo-fœtal de façon indésirable. Les données des études épidémiologiques indiquent la possibilité d'un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant les premiers mois de la grossesse.

Chez les animaux, il a été observé que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoque une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryo-fœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations, notamment

des malformations cardiovasculaires, ont été signalées chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse.

L'utilisation de MYLAN-NAPROXEN EC est déconseillée au moment du travail et de l'accouchement en raison de leur effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, qui pourrait nuire à la circulation sanguine fœtale et inhiber les contractions utérines. Il pourrait en résulter un risque accru d'hémorragie utérine.

Femmes qui allaitent : (Voir CONTRE-INDICATIONS)

Pédiatrie : (Voir CONTRE-INDICATIONS)

Gériatrie : Les patients de plus de 65 ans (appelés personnes âgées ou patients âgés dans le présent document) et les patients vulnérables ou affaiblis risquent davantage de présenter une variété de réactions indésirables provoquées par des AINS. La fréquence de ces réactions indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins les ulcères et les hémorragies. La plupart des complications fatales liées à l'appareil digestif touchent cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de l'œsophage inférieur. Chez ces patients, on devrait envisager une dose initiale plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une surveillance étroite.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il faut vérifier la tension artérielle régulièrement et il y a lieu d'effectuer des examens ophtalmologiques à intervalles réguliers chez tout patient qui reçoit MYLAN-NAPROXEN EC pendant une période prolongée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires et Ophtalmologie).

Il y a lieu de vérifier le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, la numération érythrocytaire, la leucocytémie et la numération plaquettaire chez tout patient suivant un traitement prolongé par NAPROXEN. En outre, l'administration concomitante de MYLAN-NAPROXEN EC et de warfarine exige une surveillance étroite du Rapport international normalisé (RIN) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hématologie).

Il faut vérifier régulièrement les taux sériques de transaminases et de bilirubine pendant le traitement par MYLAN-NAPROXEN EC (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hépatique, biliaire ou pancréatique).

Pendant que le patient suit un traitement par MYLAN-NAPROXEN EC, il est conseillé de vérifier le taux de créatinine sérique, la clairance de la créatine et l'urémie. Il faut aussi surveiller régulièrement les électrolytes, y compris la kaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale).

Il est recommandé de vérifier les concentrations plasmatiques de lithium chez le patient lors de l'arrêt ou de l'instauration d'un traitement par MYLAN-NAPROXEN EC.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées avec les AINS sont de nature gastro-intestinale, la plus grave d'entre elles étant l'ulcère gastroduodéal avec ou sans hémorragie. Des décès sont survenus, en particulier chez les personnes âgées.

Comme pour tous les médicaments de cette classe, la fréquence et la sévérité des manifestations indésirables dépend de plusieurs facteurs : la dose administrée et la durée du traitement; l'âge, le sexe et l'état physique du patient; toute pathologie coexistante ou tout autre facteur de risque particulier.

Réactions indésirables du médicament déterminées au cours des essais cliniques

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

Une étude clinique a montré que les réactions gastro-intestinales étaient plus fréquentes et plus sévères chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde prenant des doses quotidiennes de 1 500 mg de naproxen, comparativement aux patients prenant 750 mg de naproxen.

Les réactions indésirables notées dans des essais cliniques portant sur 960 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose, et recevant des comprimés standards de NAPROXEN (naproxen), sont énumérés ci-dessous.

Tableau 1 : Réactions indésirables les plus courantes déterminées au cours des essais cliniques (3 % à 9 % et de 1 % à 3 %)

Appareil ou système	Incidence	Réaction indésirable
Troubles gastro-intestinaux	3 % à 9 %	Pyrosis, constipation, douleur abdominale, nausées
	1 % à 3 %	Diarrhée, dyspepsie, stomatite, diverticulite, hémorragie gastro-intestinale
Troubles du SNC	3 % à 9 %	Céphalées, étourdissements, somnolence
	1 % à 3 %	Sensation d'ébriété, vertige, dépression, fatigue. Il est arrivé à l'occasion que des patients doivent cesser le traitement en raison de la sévérité de certains de ces symptômes (céphalées et étourdissements).
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	3 % à 9 %	Prurit, ecchymoses, éruptions cutanées
	1 % à 3 %	Sudation, purpura
Troubles cardiovasculaires	3 % à 9 %	Dyspnée, œdème périphérique
	1 % à 3 %	Palpitations
Troubles sensoriels	3 % à 9 %	Acouphène
	1 % à 3 %	Troubles de l'audition
Troubles généraux	1 % à 3 %	Soif

Tableau 2 : Réactions indésirables peu courantes déterminées au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles gastro-intestinaux	Hémorragie gastro-intestinale, hématomèse, méléna, ulcération gastroduodénale avec ou sans hémorragie ou perforation, vomissements, stomatite ulcérate
Troubles du SNC	Incapacité à se concentrer, malaises, myalgie, insomnie et dysfonctionnement cognitif (c.-à-d. période d'attention réduite, perte de la mémoire à court terme, difficultés à calculer)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, urticaire, rash, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, dermatite photosensible, dermatite exfoliative et érythème noueux
Troubles hépatiques	Anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique, ictère, cholestase et hépatite
Troubles cardiovasculaires	Insuffisance cardiaque congestive et vascularite
Troubles rénaux	Néphrite glomérulaire, hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, néphropathie et nécrose tubulaire
Troubles hématologiques	Éosinophilie, granulopénie, leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, anémie aplasique et anémie hémolytique
Troubles sensoriels	Altération de l'ouïe et troubles de la vue
Troubles de l'appareil reproducteur de la femme	Infertilité
Autres	Faiblesse musculaire, réactions anaphylactoïdes, troubles menstruels, pyrexie (frissons et fièvre), œdème de Quincke, hyperglycémie, hypoglycémie et pneumonie à éosinophiles

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

Les manifestations indésirables suivantes ont aussi été signalées dans la presse médicale, en association avec l'usage d'AINS, notamment du naproxen ou du naproxen sodique :

Troubles gastro-intestinaux	Inflammation, (parfois mortelle, surtout chez les personnes âgées), ulcération, perforation et obstruction des voies gastro-intestinales hautes ou basses. OEsophagite, gastrite, pancréatite, stomatite. Exacerbation d'une colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Aigreurs (aussi appelées brûlures d'estomac), dyspepsie, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, hématurie, méléna.
Infections	Méningite aseptique
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie
Troubles du système immunitaire	Réactions anaphylactoïdes
Troubles métaboliques et de la nutrition	Hyperkaliémie
Troubles psychiatriques	Dépression, anomalies oniriques, insomnie
Troubles du système nerveux	Étourdissements, somnolence, céphalées, sensation de tête légère, névrite rétrobulbaire, convulsions, dysfonctionnement cognitif, incapacité de se concentrer
Troubles oculaires	Troubles de la vue, taie, papillite, œdème papillaire
Troubles du système auditif et du labyrinthe	Déficiences auditives, troubles de l'ouïe, acouphène, vertige
Troubles cardiaques	Palpitations, cas d'insuffisance cardiaque signalés en association avec un traitement par AINS, insuffisance cardiaque congestive
Troubles vasculaires	Hypertension, vascularite D'après les données épidémiologiques et les résultats des essais cliniques, l'utilisation des inhibiteurs de la COX-2 et de certains AINS (surtout à fortes doses et sur une période prolongée) serait associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (tels qu'un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral).
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée, œdème pulmonaire, asthme, pneumonie à éosinophiles
Troubles hépatobiliaires	Hépatite (mortelle dans certains cas), ictère
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Ecchymoses, démangeaison (prurit), purpura, éruptions cutanées, sudation, alopecie, nécrolyse épidermique, très rares cas d'épidermolyse bulleuse toxique, érythème polymorphe, réactions

	<p>bulleuses, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, éruption fixe d'origine médicamenteuse, lichen plan, réaction pustuleuse, rash, lupus érythémateux systémique, urticaire, réactions de photosensibilité incluant de rares cas ressemblant à la porphyrie cutanée tardive (« pseudoporphyrie ») ou à l'épidermolyse bulleuse et œdème de Quincke.</p> <p>Advenant la survenue d'une fragilité de la peau, d'une vésication ou d'autres symptômes évoquant une pseudoporphyrie, il faut cesser le traitement et surveiller le patient.</p>
Troubles musculo-squelettiques et anomalies du tissu conjonctif	Myalgie, faiblesse musculaire
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, néphropathie, insuffisance rénale, nécrose médullaire rénale
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Infertilité chez la femme
Troubles généraux et affections au site d'administration	Œdème, soif, pyrexie (frissons et fièvre), malaise
Épreuves de laboratoire	Anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique, élévation des taux de créatinine sérique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS : L'utilisation concomitante de MYLAN-NAPROXEN EC et de tout autre AINS, y compris ceux en vente libre (p. ex. AAS et ibuprofène), pour leurs effets analgésiques et/ou anti-inflammatoires n'est PAS conseillée en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du risque de réactions indésirables additives.

Par exception, l'AAS à faible dose peut être administré à titre de protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS est utilisé en tant qu'analgésique ou anti-inflammatoire, en n'oubliant pas que la polythérapie avec des AINS est associée à des réactions indésirables additives.

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

Médicaments liés à l'albumine : L'anion naproxen peut déplacer de leurs sites de liaison d'autres médicaments qui sont aussi liés à l'albumine et par conséquent, provoquer des interactions médicamenteuses. Par exemple, chez les patients qui reçoivent de la bishydroxycoumarine ou de la warfarine, l'ajout de naproxen pourrait prolonger le temps de Quick. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite. De même, les patients qui reçoivent MYLAN-NAPROXEN EC et une hydantoïne, un sulfamide ou une sulfonurée devraient être surveillés au cas où un ajustement posologique s'imposerait.

Antiacides : La vitesse d'absorption du naproxen est diminuée par l'administration concomitante d'antiacides, mais n'est pas modifiée par la présence de nourriture.

Anticoagulants : (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hématologie, Anticoagulants)

Antihypertenseurs : Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

L'administration concomitante d'AINS et d'IECA ou d'ARA augmenterait le risque d'insuffisance rénale, surtout en présence d'une fonction rénale déjà affaiblie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale).

Les combinaisons d'IECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) devraient être étroitement surveillées dans ces cas, car il peut arriver que la tension artérielle augmente de façon marquée.

Le naproxen et d'autres AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur du propranolol et d'autres bêtabloquants, ainsi que celui d'autres agents antihypertenseurs.

Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS) : Il y a un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction des plaquettes, lorsque les agents antiplaquettaires sont combinés à des AINS, comme MYLAN-NAPROXEN EC (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hématologie, Effets antiplaquettaires).

Cyclosporine : L'inhibition de l'activité des prostaglandines rénales par les AINS peut augmenter la concentration plasmatique de la cyclosporine ou le risque de néphrotoxicité déclenchée par la cyclosporine. Il faut surveiller de près les patients pendant l'usage concomitant de ces agents.

Cholestyramine : L'administration concomitante de cholestyramine peut retarder l'absorption du naproxen, mais n'en modifie pas l'ampleur.

Digoxine : L'administration concomitante d'un AINS avec la digoxine peut entraîner une augmentation des concentrations de digoxine susceptible d'engendrer une toxicité digitalique. Une surveillance plus rigoureuse et des ajustements posologiques des glucosides digitaliques peuvent s'imposer pendant et après un traitement concomitant par des AINS.

Diurétiques : Des études cliniques et des observations de post-commercialisation ont montré que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques.

Glucocorticoïdes : Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque de manifestations indésirables au niveau de l'appareil digestif, tels que des ulcères et des hémorragies, plus particulièrement chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

Lithium : La surveillance des concentrations plasmatiques de lithium est conseillée au début et à la fin d'un traitement par AINS, car les concentrations de lithium peuvent augmenter.

Méthotrexate : La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante de naproxen et de méthotrexate puisque le naproxen et d'autres AINS ont réduit la sécrétion tubulaire de méthotrexate dans un modèle animal, laissant supposer une augmentation possible de sa toxicité.

Probénécide : L'administration concomitante de probénécide augmente les concentrations plasmatiques de l'anion naproxen et prolonge sa demi-vie plasmatique de façon significative. La prudence est conseillée durant un tel traitement concomitant.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) : L'administration concomitante des AINS et des ISRS peut augmenter le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Appareil gastro-intestinal).

Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante d'aliments peut retarder l'absorption du naproxen, mais n'en modifie pas l'ampleur.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions du médicament avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Interactions médicament-style de vie

Aucune des études effectuées ne visait à déterminer de façon particulière les effets du médicament sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines. Les patients qui présentent des troubles de la vue ou d'autres effets sur le système nerveux central pendant le traitement devraient s'abstenir de ce type d'activités.

L'usage concomitant d'alcool avec un AINS peut augmenter le risque d'effets secondaires gastrointestinaux, comme l'ulcération et l'hémorragie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes :

Limiter la prise de naproxen à la plus faible dose efficace en écourtant le plus possible la durée du traitement (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). Pour toutes les indications, amorcer le traitement à la plus faible dose.

Arthrose, polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante

La posologie habituelle totale de naproxen dans les cas d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante est de 250 mg, deux fois par jour. Elle peut être augmentée graduellement à 375 ou 500 mg deux fois par jour, selon la réponse du patient.

Posologie quotidienne recommandée		
Mylan-NARPOXEN EC en (comprimés entérosolubles)	250 mg	2 fois par jour
	ou 375 mg	2 fois par jour
	ou 500 mg	2 fois par jour

Les études n'ont pas montré d'avantage cliniquement significatif découlant de l'emploi de doses supérieures à 1 000 mg par jour. Chez les patients qui tolèrent bien des doses plus faibles de naproxen et qui ne répondent que partiellement à une dose de 1 000 mg par jour, la dose peut être augmentée à 1 500 mg par jour pour une période limitée. L'expérience avec une dose de 1 500 mg par jour de naproxen se limite aux comprimés ordinaires. Les comprimés MYLAN-NAPROXEN EC doivent être avalés avec de la nourriture ou du lait.

Quand le médecin traite ces patients avec une dose de naproxen de 1 500 mg par jour, il doit observer une augmentation suffisante des avantages cliniques pour justifier une augmentation des risques (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

En outre, on doit surveiller étroitement les patients prenant 1 500 mg par jour de naproxen afin de déceler la survenue de tout événement indésirable.

Lors d'un traitement prolongé, la dose de MYLAN-NAPROXEN EC peut être augmentée ou diminuée selon la réponse clinique du patient. Une dose plus faible peut suffire pour un traitement prolongé.

Les comprimés entérosoluble de naproxen enrobés n'ont pas été étudiés chez les sujets de moins de 18 ans.

Analgésie/lésions musculo-squelettiques

La dose recommandée de naproxen est de 250 mg trois fois par jour ou de 375 mg deux fois par jour. Cette dose peut être augmentée à 500 mg deux fois par jour au besoin. On doit utiliser la plus petite dose efficace.

Les préparations à libération modifiée de naproxen (c'est-à-dire, comprimés entérosolubles) ne sont pas recommandées pour le traitement initial de la douleur aiguë parce que l'absorption du naproxen est retardée.

Dysménorrhée

La dose initiale recommandée de naproxen est de deux comprimés à 250 mg (ou d'un comprimé à 500 mg), suivie d'un comprimé à 250 mg toutes les 6 à 8 heures, au besoin. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 5 comprimés (1 250 mg). On peut aussi utiliser à la place un comprimé à 500 mg deux fois par jour.

Les préparations à libération modifiée de naproxen (c'est-à-dire comprimés entérosolubles) ne sont pas recommandées pour le traitement initial de la douleur aiguë parce que l'absorption du naproxen est retardée.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de NAPROXEN, il doit la prendre le plus tôt possible, puis reprendre l'horaire habituel pour la prise du médicament. Il faut éviter de prendre deux doses de NAPROXEN au même moment.

Administration

Mylan-NARPOXEN EC (comprimés entérosolubles) doit être avalés entiers.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Signes et symptômes

Un surdosage important peut se caractériser par de la somnolence, des étourdissements, une désorientation, des brûlements d'estomac, une indigestion, des douleurs épigastriques, une gêne abdominale, des nausées, des vomissements, des perturbations passagères de la fonction hépatique, une hypoprothrombinémie, une dysfonction rénale, une acidose métabolique et de

l'apnée. Quelques patients ont eu des convulsions, mais le fait que celles-ci soient reliées au naproxen n'est pas clair.

Des hémorragies gastro-intestinales risquent de se produire. La prise d'un AINS peut également entraîner, quoique rarement, de l'hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire et le coma.

Des réactions anaphylactoïdes ayant été signalées avec la prise d'un AINS à des doses thérapeutiques, ces réactions peuvent également se produire à la suite d'un surdosage.

Traitement

Après la prise d'une dose excessive d'un AINS, le patient doit recevoir des soins symptomatiques et de soutien. Il n'y a pas d'antidote spécifique. Chez les patients présentant des symptômes de surdosage dans les 4 heures suivant la prise du médicament ou dans les cas d'un surdosage important, la prévention de toute absorption supplémentaire (p. ex., à l'aide de charbon activé) pourrait être indiquée. En raison de la forte liaison du naproxen aux protéines, il se peut qu'une diurèse forcée, une alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémoperfusion ne s'avèrent pas utiles.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MYLAN-NAPROXEN EC contient du naproxen, qui fait partie du groupe des acides arylacétiques dans la classe thérapeutique des AINS.

Le naproxen est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doté de propriétés analgésiques. Comme c'est le cas avec d'autres AINS, le mode d'action exact du naproxen est inconnu, mais il pourrait être lié à l'inhibition de la prostaglandine-synthétase.

Pharmacodynamique

(Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE)

Pharmacocinétique

Le naproxen est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif. Après l'administration orale de naproxen, les concentrations plasmatiques maximales de l'anion naproxen sont obtenues en 2 à 4 heures et l'état d'équilibre est atteint normalement après 4 ou 5 doses. Les concentrations plasmatiques de naproxen et les aires sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) se sont accrues linéairement avec des augmentations de la dose par paliers jusqu'à 500 mg deux fois par jour, mais des doses plus importantes ont produit un plateau. La demi-vie biologique moyenne de l'anion chez l'humain est d'environ 13 heures; aux concentrations thérapeutiques, il se lie à l'albumine à plus de 99 %. Environ 95 % de la dose est excrétée dans l'urine principalement sous forme de naproxen, de 6-O-déméthylnaproxen ou de leurs conjugués.

Le taux d'excrétion correspond étroitement au taux de disparition du médicament dans le plasma. Le médicament ne provoque pas d'induction enzymatique.

Le naproxen entérosoluble est conçu en vue d'une dispersion et d'une dissolution dans l'intestin grêle plutôt que l'estomac. Ainsi, l'absorption est retardée jusqu'à ce que l'estomac soit vidé. Les comprimés de naproxen entérosolubles se sont révélés bioéquivalents comparativement aux comprimés standards à 375 mg et à 500 mg, à l'exception d'une augmentation considérable du temps nécessaire pour obtenir la concentration plasmatique maximale (T_{max}). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) obtenues après l'administration des comprimés entérosolubles à 375 mg, 2 x 250 mg et 500 mg étaient respectivement de 47,9, de 58,2 et de 60,7 $\mu\text{g/mL}$, alors que la C_{max} atteinte après l'administration des comprimés standard à 375 mg et à 500 mg, à libération immédiate, étaient respectivement de 46,6 et de 63,1 $\mu\text{g/mL}$. Les T_{max} étaient de 4,5, de 4,2 et de 4,2 heures pour les préparations entérosolubles respectives par rapport à 2,3 et 2,6 heures pour les comprimés standards de naproxen. À l'état d'équilibre (doses multiples), la préparation de naproxen (entérosoluble) et la préparation de naproxen standard étaient équivalentes en termes de C_{max} , C_{moy} , C_{max}/C_{moy} , l'ASC pour 0-12 heures et la demi-vie. Par ailleurs, les fluctuations des taux plasmatiques par rapport à la C_{moy} étaient considérablement moindres avec le naproxen (entérosoluble) qu'avec le naproxen standard (49,3 % par rapport à 85,3 %). L'administration des comprimés de naproxen entérosolubles à 500 mg avec de la nourriture et un antiacide n'a pas modifié le degré d'absorption de naproxen par rapport à l'administration à jeun. Cependant, le traitement par antiacide a donné une C_{max} plus élevée (70,7 $\mu\text{g/mL}$ comparativement à 58,5 $\mu\text{g/mL}$ pour la prise à jeun) et un T_{max} plus bref (5,2 h comparativement à 8,7 h pour la prise à jeun). Toujours par rapport à la prise à jeun, le T_{max} moyen a été prolongé après un repas riche en matières grasses (à jeun : 5,6 à 8,7 h; après un repas : 9,2 à 10,8 h) alors que la C_{max} et l'ASC moyennes étaient bioéquivalentes.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15°C et 30 °C), à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-NAPROXEN EC est offert en :

Comprimés entérosolubles de 250 mg - comprimé entérosoluble convexe de blanc à blanc cassé avec « NP-250 » imprimé à l'encre noire. Disponible en flacons de 100, 500 et 1000 comprimés.

Comprimés entérosolubles de 375 mg - comprimé entérosoluble profondément convexe de blanc à blanc cassé avec « NP-375 » imprimé à l'encre noire. Disponible en flacons de 100 et 500 comprimés.

Comprimés entérosolubles de 500 mg - comprimé entérosoluble convexe, oblong, de blanc à blanc cassé avec « NP-500 » imprimé à l'encre noire. Disponible en flacons de 100 et 500 comprimés.

MYLAN-NAPROXEN EC (comprimés entérosolubles de naproxen) (250 mg, 375 mg et 500 mg) contient : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et povidone, en tant qu'ingrédients inactifs. La suspension d'enrobage est constituée de : copolymère d'acide méthacrylique, polyéthylèneglycol, émulsion de siméthicone, hydroxyde de sodium, talc et dioxyde de titane. L'encre d'impression pour MYLAN-NAPROXEN EC (250 mg, 375 mg et 500 mg) contient : alcool, hydroxyde d'ammonium, éthanol, oxyde de fer noir, propylèneglycol et vernis à la gomme laque.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

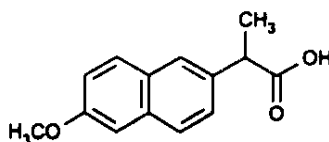
Dénomination commune : Naproxen

Nom chimique : acide (+)-6-méthoxy-alpha-méthyl-2-naphtalèneacétique

Formule moléculaire : C₁₄H₁₄O₃

Poids moléculaire : 230,26 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Naproxen est une poudre cristalline de couleur blanc à blanc cassé et pratiquement sans odeur. Il est quasi insoluble dans l'eau et dans l'eau avec pH 2, librement soluble dans l'eau avec un pH de 8 ou plus. Il est soluble dans 25 parties d'éthanol (96 %), dans 20 parties de méthanol, dans 15 parties de chloroforme et dans 40 parties d'éther. Le point de fusion de naproxen se situe entre 154°C et 158°C. Sa valeur de pKa est de 4,2 (25°C).

ESSAIS CLINIQUES

Trois études de biodisponibilité ont été menées et les résultats sont résumés dans les tableaux suivants.

Une étude de biodisponibilité à dose unique, croisée en deux périodes, randomisée à été menée chez 24 sujets masculins normaux non-fumeurs et en bonne santé, à jeun, pour comparer la biodisponibilité de Mylan-Naproxen EC (comprimés entérosolubles de naproxen, 500 mg, de Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) avec celle des comprimés Naprosyn[®], 500 mg, (Hoffmann-La Roche Ltd. Canada) en tant que 1 comprimé x 500 mg. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés entérosolubles de naproxen se retrouvent dans le tableau.

ÉTUDE À JEUN				
TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE				
COMPRIMÉS ENTÉROSOLUBLES DE NAPROXEN				
(1 X 500 mg)				
Paramètres pharmacocinétiques moyens pour le naproxen plasmatique				
À partir de données mesurées :				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)		Ratio (%) Moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
	Comprimé de MYLAN- NAPROXEN EC 500 mg	Comprimé de NAPROSYN E [®] * 500 mg		
ASC _{0-t heures} (mcg·hr/mL)	1070,58 1083,04 (15,75)	1132,44 1146,05 (15,88)	94,54 (91,55 – 7,62)	97,69 (94,60 – 100,88)
ASC _{0-infinité} (mcg·hr/mL)	1138,22 1154,53 (17,63)	1204,82 1222,58 (17,72)	94,47 (91,39 – 97,66)	97,62 (94,44 – 100,91)
C _{MAX} (mcg/mL)	64,75 65,47 (15,16)	65,17 66,09 (16,57)	99,35 (91,47 – 107,92)	102,67 (94,51 – 111,52)
T _{MAX} ** (hour)	3,98 (33,03)	3,19 (50,84)	---	---
T _{1/2} (heure)**	17,44 (13,74)	17,70 (12,92)	---	---
K _{el} ** (heure ⁻¹)	0,040 (12,702)	0,040 (12,138)	---	---

* Le produit de référence, les comprimés Naprosyn E[®] 500 mg, Hoffmann-La Roche Limited, ont été achetés au Canada.

** Les paramètres de T_{MAX} et T_{1/2} et K_{el} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques (% CV).

--- - Sans objet

Une étude de biodisponibilité à dose unique, croisée en deux périodes, randomisée à été menée chez 17 sujets masculins normaux non-fumeurs et en bonne santé, non à jeun, pour comparer la biodisponibilité de Mylan-Naproxen EC (comprimés entérosolubles de naproxen, 500 mg, de Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) avec celle des comprimés Naprosyn[®], 500 mg, (Hoffmann-La Roche Ltd. Canada) en tant que 1 comprimé x 500 mg. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés entérosolubles de naproxen se retrouvent dans le tableau.

ÉTUDE NON À JEUN				
TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE				
COMPRIMÉS ENTÉROSOLUBLES DE NAPROXEN				
(1 X 500 mg)				
Paramètres pharmacocinétiques moyens pour le naproxen plasmatique				
À partir de données mesurées :				
Paramètre	Moyenne géométrique		Ratio (%)	Intervalle de confiance à 90 %
	Moyenne arithmétique (%CV)			
	Comprimé de MYLAN-NAPROXEN EC 500 mg	Comprimé de NAPROSYN E[®]** 500 mg	Moyenne géométrique	
ASC _{0-t heures} (mcg·hr/mL)	990,53 1020,10 (27,32)	999,46 1041,32 (29,79)	99,11 (91,99 – 106,77)	102,41 (95,06 – 110,33)
ASC _{0-infinité} (mcg·hr/mL)	1070,31 1107,23 (29,16)	1099,03 1140,90 (28,74)	103,09 (98,38 – 108,02)	106,53 (101,67 – 111,62)
C _{MAX} (mcg/mL)	54,10 57,05 (33,51)	59,41 63,20 (35,77)	91,06 (70,91 – 116,94)	94,10 (73,10 – 120,83)
T _{MAX} ** (hour)	13,00 (83,70)	9,81 (90,92)	---	---
T _{1/2} (heure)**	16,17 (11,90)	16,07 (13,77)	---	---
K _{el} ** (heure ⁻¹)	0,043 (11,191)	0,044 (13,483)	---	---

* Le produit de référence, les comprimés Naprosyn E[®] 500 mg, Hoffmann-La Roche Limited, ont été achetés au Canada.

** Les paramètres de T_{MAX} et T_{1/2} et K_{el} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques (% CV).

--- - Sans objet

Une étude de biodisponibilité à dose unique, croisée en deux périodes, randomisée à été menée chez 26 sujets masculins normaux non-fumeurs et en bonne santé, à jeun, pour comparer la biodisponibilité de Mylan-Naproxen EC (comprimés entérosolubles de naproxen, 250 mg, de Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) avec celle des comprimés Naprosyn[®], 250 mg, (Hoffmann-La Roche Ltd. Canada) en tant que 1 comprimé x 250 mg. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés entérosolubles de naproxen se retrouvent dans le tableau.

ÉTUDE À JEUN				
TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE				
COMPRIMÉS ENTÉROSOLUBLES DE NAPROXEN				
(1 X 250 mg)				
Paramètres pharmacocinétiques moyens pour le naproxen plasmatique				
À partir de données mesurées :				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)		Ratio (%) Moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
	Comprimé de MYLAN-NAPROXEN EC 250 mg	Comprimé de NAPROSYN E [®] * 250 mg		
ASC _{0-t heures} (mcg·hr/mL)	621,44 630,29 (17,38)	606,15 617,32 (19,80)	103	104,80 (102,33 – 107,34)
ASC _{0-infinité} (mcg·hr/mL)	665,04 677,62 (20,20)	658,63 671,87 (20,90)	101	103,27 (100,66 – 105,95)
C _{MAX} (mcg/mL)	40,23 41,01 (20,24)	41,87 42,46 (16,16)	96	98,16 (90,63 – 106,32)
T _{MAX} ** (hour)	3,09 (54,22)	3,39 (43,55)	---	---
T _{1/2} (heure)**	18,34 (15,04)	18,79 (12,65)	---	---
K _{el} ** (heure ⁻¹)	0,039 (13,82)	0,037 (12,29)	---	---

* The reference product Naprosyn E[®] Tablets 250 mg, Hoffmann-La Roche Limited, was purchased in Canada.

** The T_{MAX} and T_{1/2} and K_{el} parameters are expressed as the arithmetic means (CV%).

--- - Not Applicable

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Il a été démontré que le naproxen possédait une activité anti-inflammatoire et analgésique lorsqu'il a été évalué dans divers tests chez les animaux.

Activité anti-inflammatoire : Lors d'analyses sur l'œdème de la patte de rat, le naproxen s'est révélé plus puissant que la phénylbutazone et l'AAS, et légèrement moins efficace que l'indométhacine.

Dans l'analyse du granulome chez le rat, le naproxen était plus actif que la phénylbutazone et moins actif que l'indométhacine.

Activité analgésique : Chez la souris, dans l'analyse analgésique utilisant la phénylquinone comme inducteur de la douleur, le naproxen a été plus actif que la phénylbutazone et l'AAS, et moins actif que l'indométhacine. Des études comparatives et parallèles sur l'activité analgésique ont été effectuées chez des rats dont l'œdème de la patte a été induit par la levure.

Dans ces tests, le naproxen a présenté une plus grande puissance relative que la phénylbutazone et l'AAS, mais une plus faible puissance relative que l'indométhacine.

Une comparaison de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du naproxen a été réalisée chez plusieurs espèces animales et chez l'homme. Il a été découvert que le naproxen est rapidement absorbé chez toutes les espèces et, une fois dans le sang, la demi-vie d'élimination varie de 2 à 35 heures. Les volumes estimatifs de distribution ont indiqué qu'une grande partie du médicament est retenue dans le sang, comme le sont les salicylés. Presque tout le médicament présent dans le sang des humains l'est sous forme inchangée, tandis que le rat et le singe montrent une petite quantité de produits de transformation. À l'exception du chien, toutes les espèces excrètent le naproxen et les produits métaboliques de transformation surtout dans l'urine; chez le chien, l'excrétion se fait surtout dans les selles.

Des études par Tomlinson et al ont montré que le naproxen inhibe la synthèse de la prostaglandine E2 à partir de l'acide arachidonique par les microsomes de la vésicule séminale des bovins. Le naproxen semble donc agir au moins en partie d'une façon semblable aux autres agents anti-inflammatoires qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines.

Études métaboliques chez l'humain :

La variation des concentrations plasmatiques aux doses orales de naproxen allant jusqu'à 900 mg deux fois par jour a été étudiée chez des sujets normaux. Les expériences avec le naproxen tritié n'ont révélé aucune différence dans la fraction du médicament ingéré excrétée dans les selles, que la dose ait été de 250 ou 900 mg, ce qui élimine la possibilité que cet effet soit le résultat d'une absorption incomplète. La clairance rénale accélérée, à fortes doses, attribuable aux augmentations disproportionnées dans la quantité du médicament non lié, serait l'explication la plus plausible de cet effet de plateau.

Chez des patients en dialyse d'entretien pour l'insuffisance rénale en phase terminale, les études des concentrations sériques ont démontré que le métabolite 6-0-déméthylnaproxen est dialysé alors que le naproxen ne l'est pas. Aucune accumulation de naproxen n'a été relevée même si les concentrations sériques du métabolite avaient augmenté.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë chez les animaux

Les DL₅₀ orales pour le naproxen sont les suivantes :

Hamsters	4 110 mg/kg
Rats	543 mg/kg
Chiens	> 1 000 mg/kg
Souris	1 234 mg/kg

Toxicité orale subaiguë et chronique

Au cours d'études de toxicité subaiguë et chronique du naproxen chez plusieurs espèces, les principaux effets pathologiques ont été l'irritation et l'ulcération gastro-intestinales. Les lésions ont été notées surtout dans l'intestin grêle et ont varié de l'hyperémie à la perforation et à la péritonite.

Une néphropathie a été notée à l'occasion chez les rats, les souris et les lapins à des doses élevées de naproxen, mais non chez les singes rhésus ni chez les porcs miniatures. Chez les espèces atteintes, les changements pathologiques se sont produits dans le cortex et les papilles. Quelques rats, examinés 14 jours après des doses orales uniques de 230 mg/kg ou plus de naproxen, ont montré des zones nécrotiques du tissu cortical et médullaire. Une dilatation tubulaire (ectasie) s'est produite chez les lapins recevant pendant 14 jours 200 mg/kg/jour ou plus de naproxen par voie orale. Un examen du tissu rénal non fixé de lapins ainsi traités a révélé la présence de caractéristiques de diffraction semblables à celles du naproxen cristallisé. Cela laisse supposer que l'ectasie observée est une réponse physique au dépôt de naproxen excrété dans les tubules.

Chez les souris recevant par voie orale 120 mg/kg/jour ou plus de naproxen pendant 6 mois, les reins ont été caractérisés par une faible incidence, sans relation avec les doses, de sclérose corticale et de nécrose de l'extrémité papillaire. L'administration prolongée de fortes doses de naproxen à des souris semble être associée à une exacerbation d'une néphropathie spontanée.

Une grande variation dans la prédisposition aux lésions gastro-intestinales, suite à l'administration de naproxen, a été mise en évidence au cours des essais chez plusieurs espèces animales. Ainsi, 30 mg/kg/jour ont été bien tolérés par des rats pendant 90 jours, mais la même dose a été ulcérogène lorsqu'elle a été administrée durant 6 mois. Les singes rhésus et les porcs miniatures n'ont montré aucune pathologie significative lorsque le naproxen a été donné à raison

de 45 mg/kg/jour pendant 30 jours. Cette dose de naproxen, administrée tous les jours pendant un an, a été aussi tolérée par les porcs miniatures sans signe évident d'effets nocifs. Chez les singes rhésus, des doses aussi élevées que 120 mg/kg/jour administrées deux fois par jour pendant 6 mois n'ont produit aucun signe clinique ou histopathologique d'irritation gastrointestinale bien que la présence de sang occulte dans les selles ait été remarquée plus fréquemment chez ces animaux que chez le groupe témoin. Chez les lapins, la dose orale maximale répétée qui a été tolérée est de 200 mg/kg/jour. Les souris ont toléré des doses orales de 240 mg/kg/jour pendant 6 mois. Chez les lapins et les souris, une toxicité gastro-intestinale et rénale a été signalée à ces doses. D'autre part, chez les chiens, une dose de 5,0 mg/kg/jour approche la dose maximale tolérée. Cette susceptibilité particulière du chien aux effets gastro-intestinaux des AINS a aussi été démontrée avec l'indométhacine et l'ibuprofène.

Chez les chiens, le naproxen montre une demi-vie plasmatique considérablement plus longue que chez les rats, les cobayes, les porcs miniatures, les singes et l'homme. La même observation a été faite avec l'ibuprofène chez les chiens par rapport aux rats et à l'homme. De plus, chez les espèces mentionnées, seulement le chien excrète des quantités significatives de naproxen dans les selles (50 %). Chez le rat, le cobaye, le porc miniature, le singe et l'homme, 86,94 % du médicament administré est excrété dans l'urine. Cette circulation entérohépatique suggérée du naproxen chez le chien (déduite par l'excrétion fécale) pourrait être un facteur majeur dans la prédisposition du chien à l'irritation gastro-intestinale par ce composé.

Des changements pathologiques dans la rate et dans les ganglions mésentériques, ainsi que des adhérences et de l'inflammation péritonéales ont été considérés comme étant clairement secondaires aux effets des fortes doses de naproxen sur le tube digestif. Une perte pondérale modérée des glandes sexuelles secondaires mâles s'est produite au cours de certaines études chez des rats et des chiens traités par naproxen. Dans certains cas, les glandes atteintes ont montré histopathologiquement des changements atrophiques et/ou hypoplasiques caractérisés par une diminution des sécrétions. Une action œstrogénique possible du naproxen comme facteur causal est peu probable puisque dans les tests biologiques habituels, le médicament n'a montré aucune activité œstrogénique. De plus, des doses quotidiennes de naproxen, aussi élevées que 30 mg/kg administrées pendant 60 jours avant l'accouplement, n'ont eu aucun effet sur la fertilité et la performance reproductive des rats mâles. Ces résultats reflètent l'intégrité physiologique de l'ensemble de l'appareil reproducteur mâle après l'administration de naproxen durant le cycle de la spermatogénèse.

Effets sur les infections provoquées chez le lapin

Afin de déterminer si un traitement par naproxen modifie la capacité des animaux de répondre à l'infection bactérienne, des lapins ont été inoculés par voie sous-cutanée avec *Diplococcus pneumoniae*. Ces animaux ont été gavés quotidiennement avec 2, 10 ou 20 mg/kg de naproxen pendant les 21 jours avant et les 2 semaines après la provocation bactérienne. L'état clinique, la morbidité, la mortalité et les changements macroscopiques et histopathologiques ont été évalués. Il n'y a eu aucun effet apparent du naproxen sur la réponse des animaux à la provocation bactérienne.

Tératologie

Dans les études de tératologie, aucune anomalie squelettique ou viscérale ni aucune modification pathologique n'a été décelée chez les fœtus des rates et des lapines traitées durant l'organogenèse avec des doses quotidiennes orales de naproxen allant jusqu'à 20 mg/kg. Dans ces études, il n'y a eu aucune différence significative par rapport aux animaux témoins dans le nombre des fœtus vivants, des résorptions, des poids fœtaux et des distances ano-génitales.

Études sur la reproduction

L'administration orale quotidienne de 15, 30 ou 60 mg/kg de naproxen à des lapines, à partir de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'au 20^e jour de la gestation, n'a pas influencé la fertilité, la gestation ni le nombre de fœtus vivants.

Dans des études portant sur les périodes périnatale et post-natale chez le rat, des doses orales de naproxen allant jusqu'à 20 mg/kg/jour durant la dernière partie de la gestation jusqu'au sevrage, n'ont produit aucun effet nocif sur la viabilité des petits, l'indice de lactation, la proportion des sexes ou les gains pondéraux de la progéniture. Toutefois, il y a eu une légère augmentation de la durée de gestation aux doses de 10 et 20 mg/kg; à la dose de 10 mg/kg, il y a eu une augmentation significative du taux de mortinatalité.

Le naproxen administré à des doses orales quotidiennes de 12, 36 ou 108 mg/kg à des souris femelles à partir de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'au sevrage des petits n'a pas modifié la durée de gestation, le nombre de souriceaux vivants à la naissance, le poids moyen des souriceaux à 0, 4, 7, 14 ou 21 jours ni la proportion des sexes. L'indice de fertilité, l'indice de gestation et l'indice de viabilité à 4 jours ont été similaires pour les souris traitées et les souris témoins. La survie à 21 jours et les indices de lactation ont été diminués chez les souris recevant 108 mg/kg/jour de naproxen, mais non chez celles recevant 12 ou 36 mg/kg/jour. La plupart de ces changements étaient dus à la mortalité maternelle dans le groupe recevant les doses les plus élevées.

Des données récentes indiquent que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS pourrait être reliée à la diminution de la contractilité utérine. Par conséquent, le début du travail chez la rate peut être retardé par l'administration du naproxen sans produire davantage de mortalité maternelle ou fœtale que chez les témoins. Puisqu'il a été démontré que le naproxen inhibe la synthèse des prostaglandines in vitro, on pense que les effets du naproxen sur la contractilité utérine dérivent de ce mécanisme.

La mortalité maternelle et fœtale observée chez les rats traités par le naproxen aurait donc été reliée à une dystocie plutôt qu'à un effet toxique direct du composé. Le naproxen n'est pas unique à cet égard car des résultats comparables ont été obtenus chez le rat avec d'autres AINS courants.

Pouvoir cancérogène

NAPROXEN a été administré à des rats Sprague-Dawley, dans leurs aliments, pendant 24 mois, à raison de 8, 16 ou 24 mg/kg/jour. NAPROXEN n'était pas cancérogène chez le rat.

Pouvoir mutagène

Un pouvoir mutagène n'a pas été mis en évidence dans des cellules Salmonella typhimurium (5 lignées cellulaires) et Saccharomyces cerevisiae (1 lignée cellulaire) ni dans le test du lymphome de la souris.

RÉFÉRENCES

1. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B and Mills RFN. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Tox Appl Pharmacol* 1969; 15:310.
2. Allen B, Edwards RI. A safety profile of controlled release naproxen tablets. Manuscript submitted to the *New Zealand Journal of Medicine* (Nov.1988).
3. Berry H, Swinson D, Jones J and Hamilton EBD. Indomethacin and naproxen suppositories in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis* 1978; 37:370-372.
4. Brogden RN, Heel RC, Speight TM and Avery GS. Naproxen up to date: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy and use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs* 1979; 18:24 1-277.
5. Cleland LG. Microbleeding in 28-day naproxen controlled-release (NAPROSYN SR) therapy. *Clinical Trials Journal* 1988; 25: 103-108.
6. Davis SS, Hardy JG, Wilson GC, Feeley LC, and Palm KJ. Gastrointestinal transit of a controlled release naproxen tablet formulation. *Intern J of Pharma* 1986; 32:85-90.
7. Harrison IT, Lewis B, Nelson P, Rooks WH and Roskowski AP. Non-steroidal anti-inflammatory agents I 6-substituted 2-naphthylactic acids. 1970; *J Med Chem* 13:203-205.
8. Information letter, Health Protection Branch. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. DD-33; August 21,1985.
9. Julou L, Ducrot R, Foumel J, Ganter P, Populaire P, Durel J, Myon J, Pascal S and Pasquet J. Etude toxicologique l'acide metiazinique. *Artzn Forsch* 1969; 19:1207.
10. Ling TL, Yee JP, Cohen A, Hsiao C, Gonzalez MA, Garg DC, and Weidler DJ. A multiple-dose pharmacokinetic comparison of naproxen as a once-daily controlled-release tablet and a twice-daily conventional tablet. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:325-329.
11. Luftschein S, Bienenstock H, Varady JC and Stitt FW. Increasing dose of naproxen in rheumatoid arthritis: use with and without corticosteroids. *J Rheumatol* 1979; 6:397-404.
12. McVerry, Lethbcidge J, Martin N, Mukerjee SK, Littler T, Tallis R, Sibeon R, and Orme MLE. Pharmacokinetics of naproxen in elderly patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 3 1:463-468.
13. Nadell J, Bruno J, Varady J, and Segre E. Effect of naproxen and aspirin on bleeding time and platelet aggregation. *J Clin Pharmacol* 1974; 14(4): 76-82.

14. Naproxen. Proceedings from an international medical symposium presented by Syntex Corporation. Scan J Rheumatol 1973; suppl 2.
15. Physician's Desk Reference 1987; p 1535.
16. Rooks WH. The activity of d-2- (6'-methoxy-2''-naphthyl) -propionic acid (naproxen) versus adjuvant-induced arthritis. Fedn Proc Fedn Am Socs Exp Biol 1971; 30(2): Abst 386.
17. Roskovski AP, Rooks WH, Tomolonis AJ and Miller LM. Anti-inflammatory analgesic properties of d-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl) propionic acid (naproxen). J Pharmac Exp Ther 1971; 179(1):114-124.
18. Runkel R, Chaplin M, Boost C, Segre E and Forchielli E. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. J Pharm Sci 1972; 61(5):703-708.
19. Runkel R, Chaplin MD, Sevelius H, Ortega E and Segre E. Pharmacokinetics of naproxen overdoses. Clin Pharmacol Therp 1976; 20:269-277.
20. Runkel R, Forchielli E, Sevelius H, Chaplin M and Segre E. Non-linear plasma level response to high doses of naproxen. Clin Pharmacol Therap 1974; 15(3): 26 1-266.
21. Ryley NJ, and Lingam G. A pharmacokinetic comparison of controlled-release and standard naproxen tablets. Current Med Research & Opinion 1988; 11(1): 10-15.
22. Canadian Multicentre Study Group. Clinical evaluation of a new controlled-release formulation of naproxen in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Current Med Research & Opinion 1988; 11:16-17.
23. Segre E. Long term experience with naproxen; open-label cohort survey of nearly 900 rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. Curr Therap Res 1980;28:47-60.
24. Syntex, (CL5850) Six-Week, Multiple-Dose Safety and Efficacy Comparison of Enteric-Coated 500-mg Naproxen and Standard 500-mg Naproxen in Arthritis Patients with NSAID Intolerance, November, 1991.
25. Tomlinson RV, Ringold HJ, Qureshi HC, Forchielli E. Relationship between inhibition of prostaglandin synthesis and drug efficacy: Support for the current therapy on mode of action of aspirin-like drugs. Biochem Biophys Res Comm 1972; 46(2):552-559.
26. Upton RA, Williams RL, Kelly J and Jones RM. Naproxen pharmacokinetics in the elderly. Br J Clin Pharmac 1984; 18:207-214.

27. Wallis WJ, and Simkin PA. Antirheumatic drug concentrations in human synovial fluid and synovial tissue - observations on extravascular pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinetics* 1983; 8:496-522.
28. Williams RL. Naproxen disposition in patients with alcoholic cirrhosis. *Eun J Clin Pharmacol* 1984; 27:291-296.
29. Aabakken L, Ugstad M, Camst ON, et al. Naproxen-associated gastroduodenal toxicity: enteric coated granules versus plain tablets. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1992;12:43-8.
30. Bellamy N, Beaulieu A, Bombardier G, et al. Efficacy and tolerability of enteric-coated naproxen in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a double-blind comparison with standard naproxen followed by an open-label trial. *Curr Med Res Opin* 1992;12:640-51.
31. Bellamy N, Beaulieu A, Bombardier C, et al. Open-label tolerability study of enteric-coated naproxen in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1992;12:652-61.
32. Caldwell JR, Roth SH. A double-blind study comparing the efficacy and safety of enteric coated naproxen to naproxen in the management of NSAID intolerant patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Naproxen EC Study Group. *J Rheumatol* 1994;21:689-95.
33. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993; 105:1078-88.
34. Jung D, Schwartz KE. Steady-state pharmacokinetics of enteric-coated naproxen tablets compared with standard naproxen tablets. *Clin Ther* 1994; 16:923-9.
35. Lehn OF, Jensen ON, Andersen LA, et al. Enteric-coated and plain naproxen tablets in osteoarthritis; tolerability and efficacy. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1992;12:31-6.
36. Mehta S, Dasarathy S, Tandon RK, et al. A prospective randomized study of the injurious effects of aspirin and naproxen on the gastroduodenal mucosa in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:996-1000.
37. Niazi SK, Alam SM, Ahmad SI. Dose dependent pharmacokinetics of naproxen in man. *Biopharm Drug Dispos* 1996; 17:355-61.
38. Simon LS, Basch CM, Young DY, et al. Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. *Br J Rheumatol* 1992;3 1:163-8.

39. Vree TB, van den Biggelaar-Martea M, Verwey-van Wissen CP, et al. The effects of cimetidine, ranitidine and famotidine on the single-dose pharmacokinetics of naproxen and its metabolites in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31:597-601.
40. Vree TB, van den Biggelaar-Martea M, Verwey-van Wissen CP, et al. Pharmacokinetics of naproxen, its metabolite O-desmethylnaproxen, and their acyl glucuronides in humans. *Biopharm Drug Dispos* 1993; 14:491-502.
41. Aabakken L. NSAID-associated gastrointestinal damage: methodological considerations and a review of the experience with enteric coated naproxen. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1992;12:9-20.
42. Gamst ON. Enteric coated naproxen tablets. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1992;12:5-8.
43. Mowat AG. Naproxen: its current place in therapeutics. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1992; 12:1-3.
44. Todd PA, Clissold SP. Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs* 1990;40:91-137.
45. G Smith et al. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British J of Rheumatology* 1996; 35: 458-462.
46. LLF Mendonca et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 2000;39:880-882.
47. RJ Norman. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *The Lancet* October 20, 2001; 358:1287-1288.
48. Monographie de produit de Naprosyn[®]. Hoffmann-La Roche Limited, Mississauga, Ontario, Canada. Date de révision : Le 09 octobre 2014. Numéro de contrôle: 176980.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-NAPROXEN EC
Comprimé entérosoluble de naproxen
250 mg, 375 mg et 500 mg

Veillez lire les renseignements suivants chaque fois que vous renouvellez l'ordonnance au cas où de nouveaux renseignements auraient été ajoutés.

Le présent dépliant est un résumé conçu spécialement pour être lu par le consommateur. Il ne donne PAS tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-NAPROXEN EC. Consultez votre fournisseur de soins de santé et votre pharmacien régulièrement et posez-leur des questions sur votre état de santé et sur les médicaments que vous prenez.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre fournisseur de soins de santé vous a prescrit MYLAN-NAPROXEN EC contre au moins l'un des états pathologiques qui suivent :

- Pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde, et de la spondylarthrite ankylosante.
- Pour le soulagement des douleurs mineures au niveau des muscles, des os et des articulations, ainsi que des douleurs légères à modérées accompagnées d'inflammation dans les cas d'entorses et de foulures et dans la dysménorrhée primaire.

Effets de ce médicament

L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme MYLAN-NAPROXEN EC (naproxen), peut réduire la production des substances chimiques de l'organisme qui causent la douleur et l'enflure.

MYLAN-NAPROXEN EC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui ne guérit PAS la maladie et ne l'empêche pas d'empirer. MYLAN-NAPROXEN EC peut uniquement soulager la douleur et réduire l'enflure tant que vous continuez de le prendre.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

IL FAUT ÉVITER DE PRENDRE MYLAN-NAPROXEN EC si vous présentez l'un des états suivants :

- Pontage aorto-coronarien (à subir prochainement ou subie récemment)
- Insuffisance cardiaque grave non contrôlée
- Hémorragie cérébrale ou autres troubles hémorragiques
- Grossesse en cours (après 28 semaines de grossesse)
- Allaitement en cours (ou prévu)
- Allergie à l'AAS (acide acétylsalicylique) ou à d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- Ulcère (actif)

- Saignement au niveau de l'estomac ou des intestins (en cours)
- Maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- Maladie du foie (active ou grave)
- Maladie du rein (grave ou qui empire)
- Concentration élevée de potassium dans le sang

Des patients ayant pris un médicament de la même classe que le naproxen après un type particulier de chirurgie cardiaque (pontage aorto-coronarien) avaient plus de risque d'avoir une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, un caillot dans la (les) jambe(s) ou le(s) poumon(s) et des infections ou autres complications que ceux n'ayant PAS pris le médicament.

MYLAN-NAPROXEN EC ne devrait PAS être utilisé chez les patients de moins de 18 ans puisque l'innocuité et l'efficacité n'ont PAS été déterminées.

Ingrédient médicamenteux :

naproxen

Ingrédients non médicamenteux :

Les comprimés MYLAN-NAPROXEN EC contiennent : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et povidone, en tant qu'ingrédients inactifs. La suspension d'enrobage est constituée de : copolymère d'acide méthacrylique, polyéthylène glycol, émulsion de siméthicone, hydroxyde de sodium, talc et dioxyde de titane. L'encre d'impression pour MYLAN-NAPROXEN EC (250 mg, 375 mg et 500 mg) contient : alcool, hydroxyde d'ammonium, éthanol, oxyde de fer noir, propylène glycol et vernis à la gomme laque.

Formes posologiques :

MYLAN-NAPROXEN EC est offert en : comprimés entérosolubles (250 mg, 375 mg et 500 mg).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous présentez ou avez déjà présenté l'un des états énumérés ci-dessous, consultez votre fournisseur de soins de santé afin de discuter des options de traitement autres que MYLAN-NAPROXEN EC:

- Crise cardiaque ou angine
- Accident vasculaire cérébral ou mini accident vasculaire cérébral
- Perte de la vue
- Grossesse en cours (moins de 28 semaines)
- Insuffisance cardiaque congestive

Avant de prendre ce médicament, avisez votre fournisseur de soins de santé si vous présentez l'une des affections suivantes :

- Hypertension
- Hypercholestérolémie
- Diabète sucré ou diète faible en sucre
- Athérosclérose

- Mauvaise circulation dans vos membres
- Fumeur ou ex-fumeur
- Maladie du rein ou problèmes de miction
- Ulcère ou saignement antérieurs au niveau de l'estomac ou des intestins (petit ou gros intestin)
- Hémorragies cérébrales antérieures
- Problèmes de saignements
- Antécédents familiaux d'allergie aux AINS, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénoprophène, flurbiprofène, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, acide méfénamique, méloxicam, nabumétone, naproxen, oxaprozine, piroxicam, rofécoxib, sulindac, ténoxicam, acide tiaprofénique, tolmétine ou valdécoxib (cette liste n'est PAS exhaustive)
- Antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'inflammation prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire

De plus, avant de prendre ce médicament, dites à votre fournisseur de soins de santé si vous prévoyez entreprendre une grossesse.

Pendant que vous prenez ce médicament :

- indiquez que vous prenez ce médicament à tout autre médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez, particulièrement si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque;
- ne consommez PAS de boissons alcoolisées lorsque vous prenez ce médicament, car vous auriez un plus grand risque d'avoir des problèmes gastriques;
- la fertilité pourra être atténuée. L'utilisation de MYLAN-NAPROXEN EC n'est pas recommandée chez les femmes désirant devenir enceintes. Chez les femmes ayant des difficultés de conception, l'interruption de MYLAN-NAPROXEN EC devrait être considérée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre fournisseur de soins de santé et votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou non) comme ceux énumérés ci-dessous (cette liste n'est PAS exhaustive) :

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS
 - p. ex., AAS, célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométhacine, kétorolac, méloxicam, naproxen
- Antiacides
- Antidépresseurs
 - inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
 - p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline
- Médicaments pour la tension artérielle
 - inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine)
 - p. ex. énalapril, lisinopril, perindopril, ramipril
 - ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)
 - p. ex. candésartan, irbésartan, losartan, valsartan
- Anticoagulants
 - p. ex. warfarine, AAS, clopidogrel

- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes)
 - p. ex. prednisone
- Cyclosporine
- Digoxine
- Diurétiques
 - p. ex. furosémide, hydrochlorothiazide
- Lithium
- Méthotrexate
- Contraceptifs oraux
- Hypoglycémiant oraux (médicaments contre le diabète)
- Tacrolimus

Votre fournisseur de soins de santé peut prescrire de l'AAS (acide acétylsalicylique) à faible dose comme anticoagulant afin de réduire le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral pendant que vous prenez MYLAN-NAPROXEN EC. Prenez uniquement la quantité d'AAS prescrite par votre fournisseur de soins de santé. Le risque de dérangement gastrique ou d'atteinte à l'estomac est plus grand si vous prenez à la fois MYLAN-NAPROXEN EC et de l'AAS, que si vous prenez uniquement MYLAN-NAPROXEN EC.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

MYLAN-NAPROXEN EC est destiné à des patients ayant plus de 18 ans pour un traitement le plus court possible.

Posologie habituelle chez les adultes (18 ans et plus)

État pathologique	Dose initiale	Dose maximale (par jour)
Arthrose / polyarthrite rhumatoïde / spondylarthrite ankylosante	250 mg deux fois par jour	1 000 mg (500 mg deux fois par jour)
Analgésie / lésions musculo-squelettiques	250 mg trois fois par jour	1 000 mg (500 mg deux fois par jour)
Dysménorrhée	500 mg comme dose initiale, suivis de 250 mg* toutes les 6 à 8 heures	1 250 mg (en doses fractionnées)

Remarque : Ne pas dépasser la dose initiale, sauf si le médecin le recommande.

Vous devez prendre MYLAN-NAPROXEN EC en vous conformant aux indications de votre fournisseur de soins de santé. **Vous ne devez PAS dépasser la dose, la fréquence ou la durée prescrites. Si possible, prenez la plus faible dose du médicament pendant le moins longtemps possible.** Si vous prenez trop de MYLAN-NAPROXEN EC, vous vous exposez à des effets secondaires indésirables et parfois dangereux, particulièrement si vous êtes âgé, si vous avez d'autres maladies ou si vous prenez d'autres médicaments.

Si vous prenez MYLAN-NAPROXEN EC pendant plus de sept jours, consultez votre fournisseur de soins de santé régulièrement afin de déterminer si ce médicament vous est utile et s'il est la cause d'effets indésirables.

Ce médicament vous a été prescrit tout spécialement. N'en donnez à PERSONNE d'autre. Il peut nuire à une autre personne que vous, même si ses symptômes ressemblent aux vôtres.

MYLAN-NAPROXEN EC ne doit pas être utilisés chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les comprimés MYLAN-NAPROXEN EC doivent être avalés avec des aliments ou du lait. Les comprimés MYLAN-NAPROXEN EC devraient être avalés entiers; sans être sectionnés, mâchés ou broyés.

Dose oubliée

Il serait utile de demander à l'avance au médecin ou au pharmacien ce qu'il faut faire quand on oublie de prendre une dose. Si vous oubliez de prendre une dose de MYLAN-NAPROXEN EC, prenez-la le plus rapidement possible, puis continuez comme vous le faisiez auparavant. Si vous vous rappelez avoir oublié une dose alors qu'il est presque temps de prendre la suivante, ne prenez pas la dose oubliée.

Surdosage

Si vous croyez avoir pris trop de MYLAN-NAPROXEN EC, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONCAIRES ET MEASURES À PRENDRE

MYLAN-NAPROXEN EC peut provoquer des effets secondaires, particulièrement si son usage est prolongé ou si la dose est élevée. Si de tels effets indésirables se produisent, il peut être nécessaire de consulter un médecin. Signalez tous les symptômes ou effets secondaires à votre fournisseur de soins de santé.

MYLAN-NAPROXEN EC peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Faire preuve de prudence en conduisant ou en accomplissant des tâches qui nécessitent une vigilance. En cas de somnolence, d'étourdissements ou de vertiges après avoir pris MYLAN-NAPROXEN EC, ABSTENEZ-VOUS de conduire ou de faire fonctionner de la machinerie.

MYLAN-NAPROXEN EC peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. Une exposition à la lumière du soleil ou à une lampe solaire peut provoquer un coup de soleil, des ampoules, une éruption cutanée, des rougeurs, des démangeaisons ou une décoloration ou des changements dans la vision. Si vous avez une réaction au soleil, consultez votre fournisseur de soins.

Si vous avez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres douleurs, ou si des symptômes s'apparentant à la grippe apparaissent, particulièrement s'ils se produisent avant ou pendant une éruption cutanée, consultez IMMÉDIATEMENT votre fournisseur de soins de santé. Ces symptômes peuvent être les premiers signes d'une RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE à ce médicament.

EFFETS SECONCAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MEASURES À PRENDRE		
Symptôme	CESSEZ de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence IMMÉDIATEMENT	Cessez de prendre le médicament et parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien
Selles sanglantes ou noires	✓	
Essoufflement, respiration sifflante, difficulté à respirer ou impression de serrement dans la poitrine	✓	
Éruption cutanée, urticaire, enflure ou démangeaisons	✓	
Vision brouillée ou autres troubles de la vue	✓	
Changement dans la quantité ou la couleur de l'urine (rouge ou brunâtre)	✓	
Douleur ou difficulté à uriner		✓
Enflure des pieds ou de la partie inférieure des jambes; gain de poids		✓
Vomissements ou indigestion persistante, nausées, douleurs à l'estomac ou diarrhée		✓
Coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, avec ou sans démangeaisons cutanées		✓
Malaise, fatigue, perte d'appétit		✓
Maux de tête, raideur de la nuque		✓
Confusion, dépression		✓
Étourdissements, faiblesses		✓
Troubles de l'audition		✓

Il ne s'agit PAS d'une liste complète des effets secondaires. En présence de tout autre symptôme à la suite de la prise de MYLAN-NAPROXEN EC, consultez votre fournisseur de soins de santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C) à l'abri de l'humidité et de la lumière.

NE GARDEZ PAS les médicaments périmés NI ceux dont vous n'avez plus besoin. Les médicaments périmés ou inutilisés devraient être retournés à votre pharmacien.

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

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits. 3 façons de signaler :

- **Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);**
- **Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou**
- **Eoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :**
 - **Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789**
 - **Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision: Le 10 mars 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca