

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MotriMAX^{MC} 12 HEURES

Capsules de naproxène à 200 mg (sous forme d'acide libre et de sel de sodium)

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Analgésique et antipyrétique

Soins-santé grand public McNeil
division de Johnson & Johnson Inc.
Markham (Ontario)
Canada
L3R 5L2

Date de rédaction :
6 mai 2016
Dernière révision :
15 juillet 2019
N° de contrôle de la
présentation :
226542

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 9 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 11 |
| SURDOSAGE..... | 12 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 12 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ | 14 |
| DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 14 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 14 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 15 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 15 |
| ESSAIS CLINIQUES | 15 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 20 |
| TOXICOLOGIE | 20 |
| RÉFÉRENCES | 25 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS | 37 |

MotriMAX^{MC} 12 HEURES

Capsules de naproxène à 200 mg
(sous forme d'acide libre et de sel de sodium)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique/ teneur | Ingrédients non médicinaux d'importance clinique |
|-----------------------|--------------------------------|---|
| Orale | Capsules de naproxène à 200 mg | <i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i> |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MotriMAX^{MC} 12 HEURES (capsules de naproxène à 200 mg) est indiqué pour abaisser la fièvre et traiter la douleur :

- MotriMAX^{MC} 12 HEURES est efficace pour soulager les douleurs arthritiques, preuves cliniques à l'appui. MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage la douleur et la raideur quotidiennes dues à l'arthrite. MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage la raideur matinale et la douleur arthritique au repos, à la mobilisation passive et à la mise en charge ainsi que les douleurs arthritiques survenant le jour ou la nuit.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES contribue à soulager la douleur nocturne associée à l'arthrite.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage la douleur due à l'inflammation.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage la douleur ou la raideur associée aux troubles rhumatismaux ou arthritiques.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage les douleurs articulaires et corporelles.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage les douleurs musculaires.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage la douleur des entorses et foulures.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage le mal de dos.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage les maux de tête.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage la douleur de la migraine.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage la douleur des crampes menstruelles (dysménorrhée).
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage la douleur associée à la chirurgie mineure.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage le mal de dents.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage la douleur due aux extractions dentaires.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage les douleurs et courbatures mineures associées au rhume.

CONTRE-INDICATIONS

Le naproxène sodique est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients ayant déjà présenté une allergie au naproxène sodique.
- Patients présentant une hypersensibilité connue à la substance active, le naproxène (y compris le naproxène sodique) ou à l'un des excipients des capsules. Pour la liste complète, voir la section *Formes posologiques, composition et conditionnement* de cette monographie.
- Patients ayant des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (c.-à-d. syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS : rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. Les personnes qui souffrent des problèmes médicaux ci-dessus risquent de présenter une grave réaction, même si elles ont déjà pris un AINS sans avoir de réaction indésirable.
- Patients présentant un ulcère gastro-intestinal actif ou une hémorragie digestive active, ou ayant des antécédents d'ulcères récurrents.
- Patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin.
- Patients présentant une insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie active.
- Patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min ou 0,5 ml/sec) ou une néphropathie qui s'aggrave (chez les personnes présentant une insuffisance rénale moins marquée, les AINS peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale; une surveillance s'impose).
- Femmes qui sont au troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de la prolongation de la parturition.
- Patients qui vont bientôt subir ou qui viennent de subir une intervention chirurgicale pour le cœur.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Patients qui prennent un autre analgésique ou anti-inflammatoire (dont le naproxène ou le naproxène sodique), un stéroïde, un diurétique ou un médicament qui influe sur l'hémostase.

Appareil cardiovasculaire

Patients qui présentent une insuffisance cardiaque grave et qui ont des antécédents d'hypertension. Les AINS peuvent accroître le risque d'accidents cardiovasculaires thrombotiques graves, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Le risque peut augmenter en fonction de la dose et de la durée d'utilisation. Les patients présentant une cardiopathie ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent présenter un risque accru.

Appareil digestif

Patients qui ont des antécédents médicaux de maladie gastro-intestinale, dont d'ulcère gastroduodéal. Le naproxène sodique n'est pas indiqué contre la douleur d'origine gastro-intestinale. Les AINS peuvent causer des saignements gastro-intestinaux. Le risque peut augmenter en fonction de la dose et de la durée d'utilisation, et peut être plus élevé chez les personnes âgées, les patients présentant des antécédents d'ulcères gastriques ou de troubles hémorragiques, les patients prenant des anticoagulants, des corticostéroïdes ou d'autres AINS, et les personnes qui consomment de l'alcool.

Système hématopoïétique

Patients qui présentent des troubles de la coagulation. De nombreuses études ont montré que la prise concomitante d'un AINS et d'un anticoagulant augmente le risque d'hémorragie. La prise concomitante de MotriMAX^{MC} 12 HEURES et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Même si on surveille le RIN, il y a quand même un risque d'hémorragie.

Système nerveux

Chez certains patients, la prise d'un AINS comme MotriMAX^{MC} 12 HEURES peut causer de la somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, un acouphène, une perte auditive, de l'insomnie ou de la dépression. Si les patients présentent de telles réactions indésirables, ils doivent faire preuve de prudence pour les tâches qui exigent de la vigilance, comme prendre le volant ou faire fonctionner une machine.

Appareil respiratoire

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

Appareil tégumentaire

Patients ayant des antécédents d'urticaire et d'œdème de Quincke.

Altération de la fertilité

Le naproxène, comme tout médicament qui inhibe les cyclo-oxygénases/la synthèse des prostaglandines, peut altérer la fertilité et n'est pas recommandé chez les femmes qui essaient de concevoir. Chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir ou qui subissent des tests visant à cerner la cause de l'infertilité, l'abandon du traitement par le naproxène doit être envisagé

Populations particulières :

Personnes âgées

Chez les patients de plus de 65 ans et les patients fragiles ou affaiblis, les AINS sont plus susceptibles de causer diverses réactions indésirables. L'incidence de ces réactions indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. Ces patients tolèrent en outre moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des cas d'accidents gastro-intestinaux mortels ont été signalés chez de tels patients. Les patients âgés sont aussi exposés aux lésions de la partie inférieure de l'œsophage, dont les ulcères et les hémorragies.

Femmes enceintes

MotriMAX^{MC} 12 HEURES doit être prescrit avec prudence au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse. Comme d'autres médicaments du même type, le naproxène sodique retarde la parturition chez les animaux et porte atteinte au système cardiovasculaire du fœtus chez l'humain (fermeture du canal artériel). Le naproxène sodique ne doit donc être utilisé qu'en cas de nécessité manifeste et que sur l'avis d'un médecin. Avant de recommander la prise de naproxène sodique au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, le médecin doit peser avec soin les avantages et les risques possibles pour la mère et le fœtus, surtout au cours du premier trimestre.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets néfastes sur la grossesse et/ou sur le développement embryofœtal. Selon les données d'études épidémiologiques, le risque de fausse couche et de malformation cardiaque serait plus élevé chez les femmes qui ont pris un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Chez l'animal, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines produisait une augmentation des pertes avant et après l'implantation ainsi que de la létalité embryofœtale. De

plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, dont cardiovasculaires, a été signalée chez des animaux qui avaient reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

Femmes qui allaitent

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

Enfants (< 12 ans)

Les enfants de moins de 12 ans ne doivent prendre ce médicament que sur l'avis d'un médecin. L'innocuité du médicament chez les enfants n'a pas été démontrée.

Personnes qui suivent un régime hyposodé

Un caplet contient 20 mg de sodium, ce qui est considéré comme une faible quantité de sodium. Chez les personnes qui suivent un régime hyposodé, la consommation quotidienne de sodium ne doit pas dépasser 2 g, selon diverses lignes directrices de Santé Canada, et 1,2 g (50 mmol) selon le *Sodium Collaborative Research Group*.

Surveillance et examens de laboratoire

Le naproxène sodique cause une augmentation modeste, passagère et liée à la dose du temps de saignement, mais souvent, le temps de saignement ne dépasse pas la limite supérieure de l'intervalle de référence. Le naproxène sodique peut en théorie entraver le dosage urinaire des stéroïdes 17-cétogènes et de l'acide 5-hydroxy-indoleacétique (5-HIAA).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le profil d'innocuité du naproxène sodique a été établi par une méta-analyse des essais cliniques menés pendant le programme de développement clinique du naproxène sodique. Cette méta-analyse a porté sur un total de 46 essais à double insu, contrôlés par placebo et avec répartition aléatoire évaluant la prise d'une seule dose de naproxène sodique (données regroupées sur les doses de 220 mg ou de 440 mg), de doses multiples de naproxène sodique (440 mg/jour et 880 mg/jour) ou la prise au besoin de naproxène sodique (jusqu'à 880 mg/jour). Au total, 4623 sujets ont été traités par le naproxène sodique et 2659 sujets ont reçu un placebo. Cinquante-deux pourcent des sujets ont participé aux essais sur la prise d'une seule dose, 20 % ont participé aux essais sur la prise de doses multiples (ayant tous duré 7 jours) et 28 % ont participé aux essais sur la prise du naproxène sodique au besoin. La majorité des sujets étaient de race blanche, et il y avait légèrement plus de femmes que d'hommes. La moyenne d'âge des sujets se situait entre 20 et 39 ans, sauf pour les 422 sujets des essais sur l'arthrite, chez qui elle était d'un peu plus de 60 ans. Il n'y a pas eu de différence entre le naproxène sodique et le placebo pour ce qui est de l'incidence de tous les effets indésirables au cours des essais sur la prise d'une dose unique ou de doses multiples de naproxène sodique et sur la prise de cet agent

au besoin. Les effets indésirables d'intensité modérée ou grave avaient tendance à être moins fréquents chez les sujets prenant des doses multiples de naproxène sodique que chez ceux prenant un placebo, probablement en raison du traitement concomitant des maux de tête survenant naturellement. Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des sujets selon la méta-analyse. Une évaluation poussée des effets indésirables gastro-intestinaux n'a pas fait ressortir de différence entre le naproxène sodique et le placebo. Il n'y a pas eu d'effet indésirable gastro-intestinal grave (hémorragie ou perforation) ni de cas d'anaphylaxie.

Tableau 1 : Effets indésirables du naproxène sodique (faible dose, traitement de courte durée) survenus chez plus de 1 % des sujets des essais cliniques

| | Naproxène sodique N = 4623 (%) | Placebo N = 2659 (%) |
|--------------------------|---|-----------------------------------|
| Appareil digestif | | |
| Dyspepsie | 1,9 | 1,8 |
| Nausées | 4,4 | 4,8 |
| Vomissements | 1,8 | 2,4 |
| Système nerveux | | |
| Étourdissements | 2,0 | 2,1 |
| Céphalées | 4,9 | 6,8 |
| Somnolence | 2,4 | 1,5 |

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Appareil digestif

Constipation
Diarrhée

Autres

Réactions allergiques
Œdème
Éruption cutanée/prurit

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Tableau 2 : Effets indésirables au naproxène sodique en vente libre et/ou seulement au naproxène/naproxène sodique prescrit par un médecin (plus fortes doses et/ou traitement de plus longue durée) observés dans le cadre de la pharmacovigilance

| | | |
|--|--------------------------------------|--|
| Troubles du système immunitaire | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, hypersensibilité |
| Troubles hématologiques | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Troubles hématopoïétiques (leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique) |
| Troubles psychiatriques | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Troubles psychiatriques |
| Troubles du système nerveux | Fréquents ≥ 1 % à < 10 % | Étourdissements, maux de tête, sensation de tête légère |
| | Peu fréquents ≥ 0,1 % à < 1 % | Endormissement, insomnie, somnolence |
| | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Méningite aseptique, dysfonctionnement cognitif, convulsions |
| Troubles oculaires | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Trouble de la vue, opacité cornéenne, papillite, névrite optique rétrobulbaire, œdème papillaire |
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe | Peu fréquents ≥ 0,1 % à < 1 % | Vertiges |
| | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Trouble auditif, acouphène |
| Troubles cardiaques | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, œdème pulmonaire |
| Troubles vasculaires | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Vasculite |
| Troubles respiratoires | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Dyspnée, asthme, pneumonite à éosinophiles |
| Troubles digestifs | Fréquents ≥ 1 % à < 10 % | Dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac, douleur abdominale |
| | Peu fréquents ≥ 0,1 % à < 1 % | Diarrhée, constipation, vomissements |
| | Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 % | Ulcères gastroduodénaux avec ou sans hémorragie ou perforation, hémorragie digestive, hématomèse, méléna |
| | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Pancréatite, colite, ulcères aphteux, stomatite, œsophagite, ulcérations intestinales |
| Troubles hépatobiliaires | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Hépatite, ictère |
| Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés | Peu fréquents ≥ 0,1 % à < 1 % | Exanthème (éruption cutanée), prurit, urticaire |
| | Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 % | Œdème de Quincke |
| | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Alopécie (habituellement réversible), photosensibilité, porphyrie, érythème polymorphe exsudatif, nécrolyse |

| | | |
|---|--------------------------------------|---|
| | | épidermique, érythème noueux, érythème pigmenté fixe, lichen plan, réaction pustulaire, éruptions cutanées, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Stevens-Johnson, réactions de photosensibilité, dont porphyrie cutanée tardive (« pseudoporphyrie ») et épidermolyse bulleuse |
| Troubles rénaux et urinaires | Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 % | Altération de la fonction rénale |
| | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Néphrite interstitielle, nécrose médullaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, affection rénale |
| Troubles liés à la grossesse | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Déclenchement du travail |
| Anomalies congénitales | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Fermeture du canal artériel, fentes orofaciales (cas isolés) |
| Troubles de la reproduction | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Infertilité chez la femme |
| Troubles généraux | Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 % | Œdème périphérique, particulièrement chez les patients atteints d'hypertension ou d'insuffisance rénale, pyrexie |
| Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire | Très rares < 0,01 % et cas isolés | Hausse de la créatinine sérique, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique |

Les réactions indésirables allergiques graves au médicament sont très rares et sont plus susceptibles de survenir chez les sujets qui ont déjà présenté des réactions allergiques. La prise à court terme de naproxène sodique peut dans de rares cas causer un ulcère, une hémorragie ou une perforation des voies digestives.

Les effets indésirables du naproxène sodique observés au cours de la prise à court terme sont normalement d'intensité légère et disparaissent après l'arrêt du médicament. Les effets indésirables les plus fréquents au naproxène sodique en vente libre et/ou à des doses disponibles sur ordonnance (plus fortes doses et/ou traitement de plus longue durée) sont étourdissements, maux de tête, sensation de tête légère, dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac et douleur abdominale. Dans de rares cas, de la somnolence, de l'insomnie et des éruptions cutanées surviennent. L'œdème périphérique est rare. Les autres effets indésirables du médicament sont très rares et/ou ne sont que des cas isolés. Les effets indésirables sont associés à tous les AINS; aucun effet indésirable n'est associé uniquement au naproxène.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Pendant la prise à court terme de naproxène sodique, il pourrait y avoir des interactions cliniquement significatives avec les médicaments ci-dessous.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec les médicaments du tableau 3 proviennent de rapports de cas ou ont été observées au cours d'études sur les interactions médicamenteuses.

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Effet | Commentaire d'ordre clinique |
|--|--|--|
| Cyclosporine | Les concentrations de cyclosporine peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer une néphrotoxicité. | Une surveillance adéquate de ces patients s'impose. |
| Lithium | Chez certains patients, les concentrations de lithium peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer des nausées, de la polydipsie, de la polyurie, des tremblements et de la confusion. | Une surveillance adéquate de ces patients s'impose. |
| Méthotrexate | Si la dose hebdomadaire de méthotrexate dépasse 15 mg, les concentrations de méthotrexate peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer une dyscrasie, une néphrotoxicité et des ulcérations muqueuses. | Une surveillance adéquate de ces patients s'impose. |
| AINS | Le risque d'hémorragie digestive pourrait augmenter. | Les AINS doivent être évités. Toutefois, on peut réduire les effets au minimum en utilisant la plus faible dose efficace pendant le moins longtemps possible. |
| Faible dose d'AAS (81 à 325 mg par jour pour la protection cardiovasculaire, p. ex., ASPIRIN® à 81 mg) | Le risque d'hémorragie digestive pourrait augmenter. | Une surveillance adéquate de ces patients s'impose. Le naproxène peut diminuer la capacité de l'acide acétylsalicylique à protéger contre les crises cardiaques et les AVC. |
| Anticoagulants | Le risque d'hémorragie digestive pourrait augmenter. | Une surveillance adéquate de ces patients s'impose. |
| Glucocorticoïdes | Le risque d'hémorragie digestive pourrait augmenter. | Une surveillance adéquate de ces patients s'impose. |
| Diurétiques et antihypertenseurs, dont inhibiteurs de l'ECA et bêta-bloquants | L'efficacité diurétique et antihypertensive peut être réduite, surtout en présence d'une néphropathie préexistante. | Une surveillance adéquate de ces patients s'impose. La prise concomitante d'un diurétique peut accroître le risque d'insuffisance cardiaque. |

Au cours d'une récente étude cas-témoin menée aux États-Unis (2005), la prise à court terme de naproxène ou d'ibuprofène en vente libre, conformément aux instructions sur l'étiquette, n'a pas été associée à un risque de troubles gastro-intestinaux et, à la même dose, il n'y a pas eu d'interactions décelables avec l'AAS. En outre, il n'y a eu aucune différence entre le naproxène

en vente libre et l'ibuprofène en vente libre. Une augmentation du risque pourrait être attribuée à la prise concomitante d'AAS et de fortes doses d'AINS, mais le nombre de cas était faible.

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

En raison de la nature de l'étude, il était impossible de connaître la durée de la prise de naproxène et d'ibuprofène. Les résultats sont conformes à ceux d'études antérieures, selon lesquelles il y avait une augmentation du risque de troubles gastro-intestinaux chez les patients qui prenaient un AINS en vente libre pendant longtemps ou un AINS sur ordonnance ainsi qu'une faible dose d'AAS.

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

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

Interactions médicament-aliment

Les concentrations maximales de naproxène ont été atteintes après 1,4 heure quand le médicament avait été pris à jeun et après 3,7 heures quand il avait été pris avec un repas.

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des plantes médicinales.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Le naproxène sodique cause une augmentation modeste, passagère et liée à la dose du temps de saignement, mais souvent, le temps de saignement ne dépasse pas la limite supérieure de l'intervalle de référence. Le naproxène sodique peut en théorie entraver le dosage urinaire des stéroïdes 17-cétogènes et de l'acide 5-hydroxy-indoleacétique (5-HIAA).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Pour l'automédication, MotriMAX^{MC} 12 HEURES ne doit pas être pris pendant plus de 5 jours contre la douleur, ni plus de 3 jours contre la fièvre. Si la fièvre ou la douleur persiste, il faut consulter un médecin.

- Chaque dose doit être prise avec un grand verre d'eau, à jeun ou non. La prise concomitante d'un antiacide est permise. L'absorption peut être légèrement plus lente si le médicament est pris avec un repas.
- Si les symptômes changent, il faut consulter un médecin.
- Il faut respecter la posologie recommandée, sauf sur indication contraire d'un médecin.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES est aussi sûr pour l'estomac que TYLENOL[®] Extra fort à 500 mg et ADVIL à 200 mg, si l'on ne dépasse pas la dose quotidienne maximale et la durée du traitement recommandée.
- MotriMAX^{MC} 12 HEURES est un médicament en vente libre qui soulage la douleur jusqu'à 12 heures durant, avec une seule gélule.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes (12 à 65 ans) : 1 capsule toutes les 8 à 12 heures. Adultes de plus de 65 ans : 1 capsule toutes les 12 heures. Ne pas prendre plus de 2 capsules par période de 24 heures. Prendre le médicament avec un grand verre d'eau.

Enfants de moins de 12 ans : Ce médicament ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans, car son innocuité chez les enfants n'a pas été démontrée.

SURDOSAGE

La prise d'une dose excessive peut causer somnolence, brûlures d'estomac, indigestion, nausées et vomissements. Quelques patients ont présenté des convulsions, mais on ne sait pas avec certitude si elles étaient liées au naproxène. Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont été décrits. On ignore quelle dose du médicament mettrait la vie en danger.

En cas d'ingestion d'une grande quantité de naproxène sodique, on peut vidanger l'estomac et prendre les mesures d'appoint habituelles, comme administrer du charbon activé. L'hémodialyse ne réduit pas la concentration plasmatique de naproxène parce que le médicament est fortement lié aux protéines. Il n'y a pas d'antidote spécifique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Comme tous les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le naproxène a un effet analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. MotriMAX^{MC} 12 HEURES exerce son effet tant au site de la douleur que sur le système nerveux central. Le principal mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras naturels, qui sont largement distribuées dans les tissus et interviennent dans la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines en inhibant les cyclo-oxygénases. L'effet anti-inflammatoire et analgésique de ces médicaments est fondé sur la notion selon laquelle les prostaglandines sensibilisent les tissus aux médiateurs de la douleur et de l'inflammation. En outre, on suppose que leur effet antipyrétique vient de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines produite dans l'hypothalamus par des infections comme le rhume.

Pharmacodynamie

La prise d'une faible dose, soit ≤ 660 mg de naproxène sodique par jour, produit surtout un effet analgésique et antipyrétique, et il faut en général une plus forte dose pour que l'effet anti-inflammatoire soit maximal. Les concentrations plasmatiques de naproxène qui sont significatives et soulagent la douleur peuvent être atteintes en 20 minutes après la prise.

Pharmacocinétique

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

| Dose unique | C _{max} (µg/ml) | t _{1/2} (heures) | ASC _{0-∞} (µg/ml•h) | Clairance (L/h) | Volume de distribution (L) |
|-------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| 220 mg | 35 | 18 | 546 | 0,4 | 10,0 |
| 440 mg | 66 | 18 | 1021 | 0,4 | 10,6 |
| 2 x 220 mg | 53 | 18,6 | 852 | 0,5 | 14,1 |

Absorption : Le naproxène sodique est rapidement dissout dans le suc gastrique en sodium et en fines particules de naproxène. L'absorption du naproxène dans le tube digestif est rapide et totale. Une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 53 à 66 µg/ml est atteinte d'environ 1 heure à 1,5 heure après la prise de 440 mg de naproxène sodique. Les aliments peuvent ralentir l'absorption du naproxène de MotriMAX^{MC} 12 HEURES, mais ne la réduisent pas. La cinétique est linéaire jusqu'à concurrence de 550 mg de naproxène sodique pris deux fois par jour. Des concentrations plasmatiques de naproxène circulant libre, le composant actif, d'environ 10 ng/ml produisent un effet analgésique et correspondent à une concentration plasmatique totale de naproxène de 15 µg/ml.

Distribution : Le volume de distribution du naproxène est faible, soit d'environ 0,1 L/kg. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en deux jours, et on n'a pas observé d'accumulation significative. Plus de 99 % du naproxène circulant est lié à l'albumine.

Métabolisme : Le naproxène est soit métabolisé (cytochrome P450) en 6-0-desméthyl naproxène (6-DMN) et transformé en glucuronides, soit non métabolisé. Le naproxène n'induit pas les enzymes du métabolisme.

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

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Rien ne donne à penser que le métabolisme et l'élimination soient différents chez les personnes âgées.

Sexe : Rien ne donne à penser qu'il y ait des différences entre les sexes quant au métabolisme et à l'élimination.

Insuffisance hépatique : En cas d'insuffisance hépatique grave, la concentration d'albumine circulante est réduite, ce qui augmente la fraction libre de naproxène.

Insuffisance rénale : L'insuffisance rénale grave réduit la liaison aux protéines, ce qui augmente la fraction libre de naproxène. Quand la filtration glomérulaire est très réduite, le taux d'élimination urinaire peut être réduit. Le naproxène, contrairement à son métabolite inactif, le 6-DMN, n'est pas éliminé par l'hémodialyse.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de directives particulières.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Une gélule MotriMAX^{MC} 12 HEURES contient du naproxène et du naproxène sodique, équivalant à 200 mg de naproxène. Chaque gélule MotriMAX^{MC} 12 HEURES renferme une solution translucide, de teinte incolore à orange pâle, dans une enveloppe de gélatine translucide de forme ovale portant l'inscription « NX » imprimée à l'encre blanche. Les excipients sont les suivants : AD&C jaune n° 6, alcool isopropylique, eau, gélatine, glycérine, huile minérale, lécithine, polyéthylèneglycol, povidone, propylèneglycol, sorbitan et sorbitol.

MotriMAX^{MC} 12 HEURES (capsules de gélatine molle) est conditionné en flacons de polyéthylène à haute densité contenant 16, 30, 60, 120 ou 240 capsules, ou en flacon de polypropylène contenant 90 capsules.

- Des échantillons professionnels de MotriMAX^{MC} 12 HEURES (capsules de gélatine molle) sont offerts sous forme de sachets blancs en polyéthylène à faible densité contenant 2 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

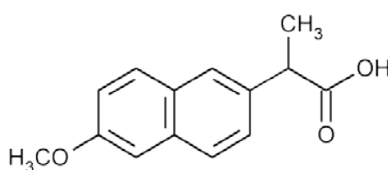
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Naproxène
Nom chimique : Acide (S)-2-(6-méthoxy-napht-2-yl)propionique
Acide (2S)-2-(6-méthoxynaphtalène-2-yl)propanoïque

Formule et masse moléculaires : $C_{14}H_{14}O_3$, 230,26

Formule développée :



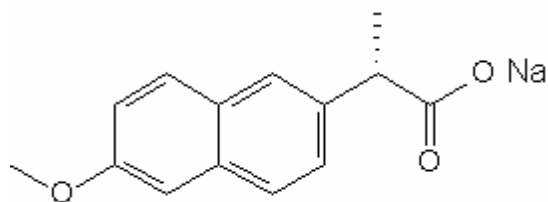
Propriétés physicochimiques : Le naproxène contient non moins de 98,5 % et pas plus de 101,5 % de $C_{14}H_{14}O_3$, calculé en fonction de la matière sèche. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, et soluble dans l'alcool et le méthanol.

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Naproxène sodique
Nom chimique : Acide (S)-(+)-2-(6'-méthoxy-2'-naphtyl)-propionique, sel de sodium

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

Formule développée :



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

ÉTUDES CLINIQUES

Quatre essais cliniques portant sur l'efficacité du naproxène sodique ont été publiés, soit trois

essais sur l'extraction dentaire et un essai sur le traitement à court terme de la gonarthrose.

Tableau 5 : Résumé des données démographiques des essais cliniques publiés

| Essai | Plan de l'essai et indication | Durée | Dose (mg) ALEVE ^{®†} et agent de comparaison | Sujets | Âge moyen (ÉT) | Sexe (H/F) |
|--------------|--|-----------|---|--|----------------|------------|
| Kiersch 1993 | Double insu, répartition aléatoire, contrôlé par placebo, dose unique Extraction de 1 ou 2 molaires | 12 heures | ALEVE [®] à 220 mg ADVIL ^{®††} à 200 mg Placebo | 203 sujets en bonne santé | 25 (7) | 90/113 |
| Fricke 1993 | Double insu, répartition aléatoire, contrôlé par placebo, dose unique Extraction de 3 ou 4 molaires | 12 heures | ALEVE [®] à 440 mg ADVIL [®] à 400 mg Placebo | 201 sujets en bonne santé | 24 (7) | 77/124 |
| Kiersch 1994 | Double insu, répartition aléatoire, contrôlé par placebo, dose unique Extraction de 3 ou 4 molaires | 12 heures | ALEVE [®] à 440 mg TYLENOL ^{®∞} Extra fort à 1000 mg Placebo | 226 sujets en bonne santé | 24 (5) | 102/124 |
| Schiff 2004 | Double insu, répartition aléatoire, contrôlé par placebo, doses multiples Douleur et raideur causées par la gonarthrose | 7 jours | ALEVE [®] à 440 mg par jour (220 mg matin et soir) ADVIL [®] à 1200 mg par jour (400 mg 3 f.p.j.) Placebo | 198 patients de 65 ans et plus atteints de gonarthrose | 72 (5) | 75/123 |

† ALEVE[®] est une marque déposée de Bayer Inc., Consumer Care.

†† ADVIL[®] est une marque déposée de Pfizer Soins de santé, une division de Pfizer Canada Inc.

∞ TYLENOL[®] est une marque déposée de Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc.

Données démographiques et plan des essais

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

| Tableau 6 : Aperçu des résultats des essais cliniques publiés | | | | | | | |
|--|---|---|----------------------|---------|-----------|-----------|---------|
| Essai | Critères d'évaluation | Valeurs et signification statistique pour le naproxène (N), l'agent de comparaison (AC) et le placebo (P) | | | | | |
| | | Naproxène | Agent de comparaison | Placebo | N vs AC | N vs P | AC vs P |
| Kiersch 1993 | Soulagement de la douleur jusqu'à 12 heures durant (TOTPAR ¹) | 21,3 | 17,8 | 6,0 | NS | < 0,001 | < 0,001 |
| | Délai médian du soulagement de la douleur | 1 h | 2 h | > 12 h | NS | < 0,001 | < 0,001 |
| | Délai médian entre les prises | 9,4 h | 8,0 h | 2 h | NS | < 0,001 | < 0,001 |
| | Nouvelle prise du médicament | 51 % | 63 % | 90 % | NS | < 0,001 | < 0,001 |
| Fricke 1993 | Soulagement de la douleur jusqu'à 12 heures durant (TOTPAR ¹) | 19,6 | 15,8 | 3,5 | NS | < 0,001 | < 0,001 |
| | Délai médian du soulagement de la douleur | 0,7 h | 0,7 h | > 12 h | NS | < 0,001 | < 0,001 |
| | Délai médian entre les prises | 7 h | 6 h | 1,1 h | NS | < 0,001 | < 0,001 |
| | Nouvelle prise du médicament | 64 % | 78 % | 95 % | (= 0,056) | < 0,001 | < 0,001 |
| Kiersch 1994 | Soulagement de la douleur jusqu'à 12 heures durant (TOTPAR ¹) | 19,1 | 8,3 | 5,7 | < 0,001 | < 0,001 | NS |
| | Délai médian du soulagement de la douleur | 2 h | 2 h | > 12 h | NS | < 0,001 | < 0,001 |
| | Délai médian entre les prises | 9,9 h | 3,1 h | 2,0 h | < 0,001 | < 0,001 | NS |
| | Nouvelle prise du médicament | 56 % | 90 % | 90 % | < 0,001 | < 0,001 | NS |
| Schiff 2004 | Atténuation des symptômes au jour 7 : | | | | | | |
| | • Douleur au repos | 0,8 | 0,8 | 0,5 | NS | < 0,05 | NS |
| | • Douleur à la mobilisation passive | 0,9 | 0,9 | 0,6 | NS | < 0,05 | NS |
| | • Douleur à la mise en charge | 1,2 | 1,0 | 0,7 | NS | (= 0,064) | NS |
| | • Raideur après le repos | 0,9 | 0,9 | 0,4 | NS | < 0,05 | NS |
| | • Douleur le jour | 1,0 | 1,0 | 0,4 | NS | < 0,01 | < 0,01 |
| | • Douleur la nuit | 1,0 | 0,8 | 0,5 | NS | < 0,05 | NS |
| | • Temps de marche pour 50 pieds | 2,3 s | 1,9 s | 1,0 s | NS | < 0,05 | NS |

s = seconde(s)

h = heure(s)

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

Le traitement à court terme par le naproxène sodique soulage nettement la douleur ou la raideur des troubles rhumatismaux ou des troubles arthritiques bénins. Les essais cliniques ont démontré que le naproxène sodique soulage la douleur arthritique. La comparaison entre le naproxène sodique et un placebo et entre Advil[®] et un placebo a révélé que le naproxène sodique était

¹ Le score du soulagement total de la douleur (TOTPAR) est un score intégré (sommaire), représenté sur une échelle de 5 points et obtenu en mesurant le soulagement de la douleur toutes les heures et en résumant les résultats pour une période de 12 heures. Le score obtenu est de 0 (pas de soulagement de la douleur), 1 (léger soulagement), 2 (un certain soulagement), 3 (grand soulagement) et 4 (soulagement total).

supérieur pour ce qui est du soulagement de la douleur survenant la nuit et de la raideur après le repos.

Contre la dysménorrhée, le naproxène sodique a été significativement supérieur à un placebo pour ce qui est du soulagement total de la douleur après 12 heures.

Les données sur l'innocuité du naproxène sodique ont été obtenues au cours des essais cliniques et en postcommercialisation. Le naproxène sodique est aussi sûr pour l'estomac que TYLENOL[®] Extra fort à 500 mg et ADVIL[®] à 200 mg si le patient ne dépasse pas la dose quotidienne maximale et la durée du traitement recommandée. Au cours des essais cliniques, son profil d'innocuité a été comparable à celui d'ADVIL[®], de TYLENOL[®] Extra fort et d'un placebo. Les effets indésirables les plus courants ont été les dérangements gastro-intestinaux et les étourdissements, qui sont survenus chez un faible pourcentage des sujets et pas plus souvent avec les traitements actifs qu'avec le placebo. Les effets indésirables graves, comme les hémorragies digestives ou le choc anaphylactique, ont été très rares (< 0,01 %) et leur fréquence a été la même avec le naproxène sodique, ADVIL[®] et TYLENOL[®] Extra fort.

Dans l'ensemble, le naproxène sodique est un analgésique efficace qui convient à l'automédication de troubles courants. Le naproxène sodique soulage la douleur et la raideur quotidiennes associées à l'arthrite. Le naproxène sodique soulage la raideur matinale et la douleur arthritique au repos, à la mobilisation passive et à la mise en charge, ainsi que la douleur arthritique survenant le jour ou la nuit.

Étude déterminante de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée portant sur une dose unique, soit 2 comprimés ALEVE[®] (naproxène sodique) à 220 mg et 2 gélules ALEVE[®] (naproxène sodique) à 220 mg, a été menée à jeun auprès de 26 volontaires en bonne santé des deux sexes. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus.

Tableau 7 : 2 comprimés ALEVE® (naproxène sodique) à 220 mg vs 2 gélules ALEVE® (naproxène sodique) à 220 mg

| Naproxène (2 x 220 mg de naproxène sodique) ^a Selon des données mesurées | | | | |
|---|-------------------------------|--|---|--------------------------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%]) | | | | |
| Paramètre | Gélules ALEVE® à 220 mg | Comprimés ALEVE® à 220 mg [†] | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance (90 %) |
| ASC _T [†] (ng•h/ml) | 789 789,9 800 415,7 (16,7) | 778 610,6 795 708,5 (21,4) | 101,4 | 97,9 à 105,1 |
| ASC _I (ng•h/ml) | 838 635,9 851 570,5 (18,0) | 835 610,5 854 934,0 (22,1) | 100,4 | 97,9 à 103,0 |
| C _{max} (ng/ml) | 52 342,3 53 378,26 (19,5) | 57 339,3 57 818,3 (12,6) | 91,3 | 86,3 à 96,5 |
| T _{max} (h) | 1,62 (72,8) | 1,10 (55,0) | | |
| T _{1/2} [‡] (h) | 18,60 (14,0) | 18,55 (17,9) | | |

* Gélules (capsules de gélatine molle remplies de liquide) ALEVE® (naproxène sodique) à 220 mg.

† Comprimés ALEVE® (naproxène sodique) à 220 mg.

‡ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV [%]) seulement.

MotriMAX^{MC} 12 HEURES

Deux études croisées à trois permutations, en mode ouvert, portant sur une dose unique et avec répartition aléatoire ont été effectuées pour comparer la bioéquivalence de MotriMAX^{MC} 12 HEURES à celle des gélules ALEVE® (naproxène sodique à 220 mg) chez des sujets à jeun et non à jeun. Les gélules ALEVE® commercialisées au Canada et celles commercialisées aux États-Unis ont été utilisées dans ces études. L'objectif principal des études était de comparer le profil pharmacocinétique de MotriMAX^{MC} 12 HEURES à celui du produit exclusif, les gélules ALEVE® (Bayer Inc., Consumer Care) chez des sujets humains en bonne santé, administrées en dose unique à des sujets à jeun et non à jeun. L'objectif secondaire était d'évaluer l'innocuité de MotriMAX^{MC} 12 HEURES (naproxène et naproxène sodique équivalant à 200 mg de naproxène) chez des sujets en bonne santé. Au total, 23 sujets des deux sexes ont complété l'étude ACC101-01 (à jeun). Trente et un sujets des deux sexes ont été inscrits à l'étude ACC101-02 (non à jeun), 23 d'entre eux ont reçu les médicaments à l'étude, et 22 ont complété les 3 périodes de traitement.

La bioéquivalence entre MotriMAX^{MC} 12 HEURES et les gélules ALEVE® commercialisées au Canada a été établie chez des sujets à jeun et non à jeun. En outre, MotriMAX^{MC} 12 HEURES a été bien toléré, et son profil d'innocuité pour une dose unique était semblable à celui des agents de comparaison.

Les résultats de la comparaison entre les sujets ayant pris les deux préparations (gélules ALEVE® commercialisées au Canada et MotriMAX^{MC} 12 HEURES) sont présentés aux tableaux 8 et 9 ci-dessous.

Tableau 8 : Étude n° ACC101-01 – Sujets à jeun

| Description de l'étude : | Étude comparative de biodisponibilité ACC101-01 (gélules molles Accucaps vs gélules Aleve® commercialisées au Canada) chez des sujets à jeun | | |
|--------------------------------|--|---|---|
| Paramètre | Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (CV [%]) | | Rapport des moyennes selon la méthode des moindres carrés (%) (IC à 90 %) |
| | Produit à l'épreuve (gélules molles Accucaps) | Produit de référence canadien† (Aleve®) | |
| ASC _(0-t) (µg•h/ml) | 709,15 / 724,47 (21 %) | 687,84 / 707,70 (23 %) | 103,4 (97,4 à 109,9) |
| ASC _(0-i) (µg•h/ml) | 768,32 / 786,75 (22 %) | 748,64 / 769,20 (23 %) | 103,0 (97,8 à 108,5) |
| C _{max} (µg/ml) | 40,51 / 41,44 (22 %) | 44,14 / 45,14 (21 %) | 92,1 (84,3 à 100,7) |
| t _{max} (h) | 2,48 (79 %) | 1,56 (61 %) | |
| t _{1/2} (h) | 18,77 (17 %) | 18,97 (19 %) | |

Remarques : La moyenne arithmétique (CV [%]) pour le t_{1/2} et le t_{max} est présentée sous « Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (CV [%]) ».

†Acheté au Canada.

Tableau 9 : Étude n° ACC101-02 – Sujets non à jeun

| Description de l'étude : | Étude comparative de biodisponibilité ACC101-02 (gélules molles Accucaps vs gélules Aleve® commercialisées au Canada) chez des sujets non à jeun | | |
|--------------------------------|--|---|---|
| Paramètre | Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (CV [%]) | | Rapport des moyennes selon la méthode des moindres carrés (%) (IC à 90 %) |
| | Produit à l'épreuve (gélules molles Accucaps) | Produit de référence canadien† (Aleve®) | |
| ASC _(0-t) (µg•h/ml) | 652,19 / 666,36 (20 %) | 663,96 / 674,30 (17 %) | 100,2 (97,8 à 102,7) |
| ASC _(0-i) (µg•h/ml) | 713,30 / 729,80 (21 %) | 719,12 / 731,25 (18 %) | 101,2 (98,6 à 104,0) |
| C _{max} (µg/ml) | 33,01 / 33,38 (15 %) | 37,16 / 37,65 (16 %) | 88,3 (82,1 à 94,9) |
| t _{max} (h) | 4,19 (42 %) | 3,27 (54 %) | |
| t _{1/2} (h) | 18,63 (14 %) | 18,76 (15 %) | |

Remarques : La moyenne arithmétique (CV [%]) pour le t_{1/2} et le t_{max} est présentée sous « Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (CV [%]) ».

†Acheté au Canada.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Consulter la section *Mode d'action et pharmacologie clinique* ci-dessus.

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ par voie orale du médicament est de 543 mg/kg chez le rat, de 1234 mg/kg chez la souris, de 4110 mg/kg chez le hamster et de plus de 1000 mg/kg chez le chien. On n'a pas décelé de propriétés cancérogènes ou embryotoxiques et, depuis le lancement du naproxène au début des

années 1970, aucune expérience ni information n'a donné à penser que le médicament puisse avoir de telles propriétés.

Études de toxicité subaiguë et chronique par voie orale

Au cours d'études de toxicité subaiguë et chronique par voie orale sur l'administration de naproxène à des animaux de diverses espèces, le principal effet pathologique a été l'irritation et l'ulcération gastro-intestinale. Les lésions ont surtout été observées dans l'intestin grêle, allant de l'hyperémie à la perforation et à la péritonite. Des résultats semblables ont été obtenus avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que l'ibuprofène, la phénylbutazone, l'AAS, l'indométacine et l'acide méfénamique.

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

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

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

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

La susceptibilité aux lésions gastro-intestinales causées par l'administration de naproxène a beaucoup varié dans les diverses espèces étudiées. Par exemple, la dose de 30 mg/kg/jour a été bien tolérée par des rats pendant 90 jours, mais la même dose a été ulcérogène quand elle était administrée pendant six mois. Chez des singes rhésus et des porcs miniatures, l'administration de 45 mg/kg/jour de naproxène pendant 30 jours n'a pas causé de troubles importants. Chez des porcs miniatures ayant reçu cette dose pendant un an, il n'y a pas eu de signes manifestes d'effets indésirables. Chez des singes rhésus, des doses allant jusqu'à 120 mg/kg/jour (60 mg/kg bid) administrées pendant six mois n'ont pas produit de signes cliniques ni histopathologiques d'irritation gastro-intestinale, bien qu'on ait plus souvent retrouvé du sang occulte dans les fèces de ces animaux que dans celles des animaux témoins. L'administration quotidienne de naproxène à des singes rhésus pendant un an a été associée à une légère irritation gastrique chez quelques animaux recevant 100, 140 ou 180 mg/kg. Les lapins tolèrent des doses multiples maximales administrées par voie orale de 80 à 100 mg/kg/jour. Des souris ont survécu à

l'administration par voie orale de doses quotidiennes de 240 mg/kg/jour pendant six mois. Toutefois, chez les chiens, la dose de 5,0 mg/kg/jour est très près de la dose maximale tolérée. Cette susceptibilité particulière des chiens aux effets gastro-intestinaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens a aussi été observée avec l'indométacine et l'ibuprofène.

Chez les chiens, la demi-vie plasmatique du naproxène est beaucoup plus longue que chez les rats, les cobayes, les porcs miniatures, les singes et l'humain. La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène est aussi beaucoup plus longue chez les chiens que chez les rats et l'humain. De plus, parmi les espèces énumérées, seuls les chiens éliminent des quantités importantes de naproxène dans les fèces (50 %). Chez les rats, les cobayes, les porcs miniatures, les singes et l'humain, de 86 à 90 % du médicament administré est éliminé dans l'urine. La circulation entérohépatique suggérée du naproxène chez les chiens (déterminée par l'élimination fécale) est très probablement un facteur majeur expliquant la susceptibilité des chiens à l'irritation gastro-intestinale par le naproxène.

Au cours des études sur la toxicité subaiguë et chronique, d'autres changements pathologiques ont souvent été observés, lesquels étaient considérés comme découlant nettement des effets du naproxène sur les voies gastro-intestinales. Ces changements étaient les suivants : inflammation et adhésions péritonéales, adénopathie mésentérique, réduction des taux d'hémoglobine et d'hématocrite, leucocytose, signe de stimulation de l'hématopoïèse et augmentation du taux plasmatique de transaminase glutamique oxalo-acétique.

Comme on l'a fait remarquer ci-dessus, tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens causent des troubles gastro-intestinaux chez les animaux de laboratoire.

Au cours d'une étude de deux ans chez des rats et d'une étude d'un an chez des singes, des examens ophtalmiques ont été effectués. Il n'y a pas eu de changements oculaires considérés comme liés au médicament, sauf pour une pâleur des iris chez les rats, attribuable à une anémie découlant des pertes de sang gastro-intestinales et non à un effet toxique du naproxène sur l'œil.

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

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

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

Tératologie

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

Études sur la reproduction

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

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

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

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

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

Au cours d'une étude sur la fertilité et la reproduction chez des souris, les femelles ont reçu 12, 36 ou 108 mg/kg de naproxène par jour à compter de 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au sevrage des petits. À la plus forte dose, il y a eu une augmentation de la mortalité maternelle,

dont témoignaient la baisse de la survie après 21 jours et des indices de lactation. Il n'y pas eu d'autres changements des paramètres examinés. Au cours d'une étude semblable chez des rates, des doses quotidiennes de 2, 10 ou 20 mg/kg ont été administrées à compter de 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au sevrage des petits. À part une réduction de la survie jusqu'au sevrage qui semblait attribuable aux soins médiocres des petits par les mères ayant reçu la plus forte dose, il n'y a pas eu de différences entre le groupe témoin et les groupes traités. Une femelle recevant la dose moyenne et une femelle recevant la plus forte dose sont mortes pendant le travail en raison du retard de la mise bas.

La toxicité du naproxène chez des animaux juvéniles a été comparée à celle chez des animaux adultes. Des études de la DL₅₀ sur l'administration par voie orale d'une dose unique à des rats et des souris à peine sevrés menées en même temps que des études chez des animaux adultes ont révélé qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les valeurs obtenues chez les animaux pubères et impubères des deux espèces.

Une autre étude menée chez des souris juvéniles comportait deux parties. Des animaux à peine sevrés ont reçu chaque jour pendant un mois une préparation de naproxène pour enfant. À la fin de la période de traitement, une partie des animaux ont été examinés pour déterminer si des changements pathologiques étaient survenus. On a laissé les autres animaux atteindre la maturité et se reproduire.

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

Mutagenèse

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

Carcinogénèse

Pour évaluer le pouvoir cancérigène du naproxène, le composé a été ajouté à la nourriture de rats pendant une période allant jusqu'à 2 ans. Le naproxène n'a pas eu d'effet cancérigène chez les rats.

RÉFÉRENCES

1. Abrahams C, Levin NW. Analgesic nephropathy. *Lancet*. 1968 Mar 23;1(7543):645.
2. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1969 Sep;15(2):310-30.
3. Ahern M, Booth J, Loxton A, McCarthy P, Meffin P, Kevat S. Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis: is there an interaction with nonsteroidal antiinflammatory drugs? *J Rheumatol*. 1988 Sep;15(9):1356-60.
4. Aiken JW. Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats: evidence that prostaglandins contribute to expulsion of fetus. *Nature*. 1972 Nov 3;240(5375):21-5.
5. Ailabouni W, Eknayan G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in the elderly. A risk-benefit assessment. *Drugs Aging*. 1996 Nov;9(5):341-51.
6. Anonymous. Analgesic and anti-inflammatory drugs. In Reynolds ed. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*. 1989;1:25-6.
7. Arnold R, Heimpel H. Aplastic anaemia after naproxen? *Lancet*. 1980 Feb 9;1(8163):321.
8. Atta MG, Whelton A. Acute renal papillary necrosis induced by ibuprofen. *Am J Ther*. 1997 Jan;4(1):55-60.
9. Baldwin AC, Stevenson SW, Dudley GA. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy after eccentric exercise in healthy older individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Aug;56(8):M510-3.
10. Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2001 Feb;41(2):127-38.
11. Bareille MP, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Liver damage and NSAIDs. *Therapie* 2001;56:51-55.
12. Barrera JE, Meyers AD, Hartford EC. Hypopharyngeal stenosis and dysphagia complicating toxic epidermal necrolysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Dec;124(12):1375-6.
13. Barry M, Howe J, Back D, Breckenridge A, Brettle R, Mitchell R et al. The effects of indomethacin and naproxen on zidovudine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 1993 Jul;36(1):82-5.
14. Becker-Cohen R, Frishberg Y. Severe reversible renal failure due to naproxen-associated acute interstitial nephritis. *Eur J Pediatr*. 2001 May;160(5):293-5.

15. Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, Oderda GM. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2006;20(3):7-14.
16. Bosseckert H. NSAR-nebenwirkungen am dünndarm und am kolon. *Verdauungskrankheiten.* 2000;18(4):160-165.
17. Boulinguez S, Cornee-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM. Analysis of the literature about drug-induced aphthous ulcers. *Ann Dermatol Venereol.* 2000 Feb;127(2):155-8.
18. Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2000 Dec;143(6):1261-5.
19. Boyd EM. The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid. *Toxicology.* 1959 May;1(3):229-39.
20. Brenna E, Sandvik AK, Kleveland PM, Waldum HL. Tykktarmsskader av ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter. 1995;115:1225-7.
21. Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB, Chinitz JL. Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1979 Dec 6;301(23):1271-3.
22. Bridges AJ, Marshall JB, Diaz-Arias AA. Acute eosinophilic colitis and hypersensitivity reaction associated with naproxen therapy. *Am J Med.* 1990 Oct;89(4):526-7.
23. Burns JJ, Yu TF, Dayton PG, Gutman AB, Brodie BB. Biochemical pharmacological considerations of phenylbutazone and its analogues. *Ann N Y Acad Sci.* 1960 Mar 30;86:253-91.
24. Celis H, Thijs L, Staessen JA, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. Interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drug intake and calcium-channel blocker-based antihypertensive treatment in the Syst-Eur trial. *J Hum Hypertens.* 2001 Sep;15(9):613-8.
25. Chan TY. Severe asthma attacks precipitated by NSAIDs. *Ann Pharmacother.* 1995 Feb;29(2):199.
26. Chapman P. Naproxen and sudden hearing loss. *J Laryngol Otol.* 1982 Feb;96(2):163-6.
27. Chester R, Dukes M, Slater SR, Walpole AL. Delay of parturition in the rat by anti-inflammatory agents which inhibit the biosynthesis of prostaglandins. *Nature.* 1972 Nov 3;240(5375):37-8.
28. Chudwin DS, Strub M, Golden HE, Frey C, Richmond GW, Luskin AT. Sensitivity to non-acetylated salicylates in a patient with asthma, nasal polyps, and rheumatoid arthritis. *Ann Allergy.* 1986 Aug;57(2):133-4.

29. Clausen E. Histological changes in rabbit kidneys induced by phenacetin and Acetylsalicylic acid. *Lancet*. 1964 Jul 18;18:123-4.
30. Court H, Volans GN. Poisoning after overdose with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1984 Spring;3(1):1-21.
31. Creemers MC, Chang A, Franssen MJ, Fiselier TJ, van Riel PL. Pseudoporphyria due to naproxen. A cluster of 3 cases. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(3):185-7.
32. Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The delay of spontaneous labor by Naproxen in the rat model. *Prostaglandins*. 1973 Jun;3(6):827-37.
33. Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The role of estradiol 17 in the activation of the uterus during premature labor and the effect of Naproxen, an inhibitor of prostaglandin synthesis. *Prostaglandins*. 1973 Jun;3(6):839-46.
34. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2204-8.
35. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Apr;32(4):268-93.
36. Davis A, Day RO, Begg EJ. Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. *Aust N Z J Med*. 1986 Aug;16(4):537-46.
37. De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):446-52.
38. De Silva B, Banney L, Uttley W, Luqmani R, Schofield O. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Dermatol*. 2000 Nov-Dec;17(6):480-3.
39. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartziek RD et al. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther*. 1995 Jul-Aug;17(4):587-601.
40. Drugdex. Cyclosporine. Micromex 2004.
41. Drugdex. Lithium. Micromex 2004.
42. Drugdex. Naproxen. Micromex 2004.
43. Du Ville L, Debeuckelaere S, Reynaert H, Devis G. Pancreatitis associated with naproxen. *Am J Gastroenterol*. 1993 Mar;88(3):464.

44. Dudley GA, Czerkawski J, Meinrod A, Gillis G, Baldwin A, Scarpone M. Efficacy of naproxen sodium for exercise-induced dysfunction muscle injury and soreness. *Clin J Sport Med.* 1997 Jan;7(1):3-10.
45. Ellis DJ, Brown CA, Kamm BR, Taylor LA, Yang DS, Roe RL. Effects of naproxen on bleeding time and platelet function in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;27:247.
46. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2001 Jul-Aug;15(4):371-5.
47. Evans JM, McGregor E, McMahon AD, McGilchrist MM, Jones MC, White G et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *QJM.* 1995 Aug;88(8):551-7.
48. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 2002 Feb 11;162(3):265-70.
49. Fraunfelder FT, Samples JR, Fraunfelder FW. Possible optic nerve side effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol.* 1994;13:311-6.
50. Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother.* 1992 Feb;26(2):234-7.
51. Fricke JR et al. Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. *Curr Ther Res.* 1993;54:619-27.
52. Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol.* 2002 Mar 21;89(6A):18D-25D.
53. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med.* 1994 Feb 14;154(3):311-6.
54. Gebhardt M, Wollina U. Kutane Nebenwirkungen nichsteroidaler antiphlogistika (NSAID). *Z Rheumatol.* 1995;54:405-412.
55. Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther.* 2004 Mar-Apr;11(2):85-94.
56. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* Editors: Joel Hardman, Lee Limbird, A.G. Goodman Tenth Edition, Chapter 27 "Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout" Authors: L. Jackson Roberts II and Jason D. Morrow Pages: 687-731.
57. Goodwin SD, Glenny RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and Food and

- Drug Administration Adverse Drug Reaction reports. Arch Intern Med. 1992 Jul;152(7):1521-4.
58. Grattan CEH et al. Naproxen induced erythema nodosum. Br Med J. 1984;288:114.
 59. Grennan DM, Jolly J, Holloway LJ, Palmer DG. Vasculitis in a patient receiving naproxen. N Z Med J. 1979 Jan 24;89(628):48-9.
 60. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol. 2000 Mar 1;151(5):488-96.
 61. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. Clin Pharmacokinet. 1990 Mar;18(3):210-9.
 62. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. Clin Perinatol. 1995 Jun;22(2):457-79.
 63. Santé Canada : Bureau des sciences de la nutrition, Direction des aliments : Analyse des recommandations relatives à l'adjonction de vitamines et de minéraux aux aliments. Octobre 1999.
 64. Santé Canada : Chapitre 3 : intervention nutritionnelle dans les cas d'hépatite C. Hépatite C : Soins nutritionnels – Lignes directrices canadiennes pour les intervenants de la santé.
 65. Santé Canada : Problem solver in hypertension management and control. The health heart kit. Helping your patients reduce their risk.
 66. Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Oral Pathol Med. 1995 Jan;24(1):46-8.
 67. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. Arch Intern Med. 1998 May 25;158(10):1108-12.
 68. Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 2001 Feb 19;110 Suppl 3A:20S-7S.
 69. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. Arch Intern Med. 2000 Jul 24;160(14):2093-9.
 70. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. J Clin Epidemiol. 2002 Feb;55(2):157-63.

71. Heymann WR, Lerman JS, Luftschein S. Naproxen-induced lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1984 Feb;10(2 Pt 1):299-301.
72. Hitchens, J.T., Goldstein, S., Sambuca, A. & Shemano, I., *Pharmacologist* 9:242 (1967).
73. Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med.* 1991 Jul;151(7):1309-13.
74. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kaihonen PM, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med.* 1995 May 22;155(10):1049-54.
75. Hughes JA, Sudell W. Hemolytic anemia associated with naproxen. *Arthritis Rheum.* 1983 Aug;26(8):1054.
76. Hunt PJ, Gibbons SS. Naproxen induced thrombocytopenia: a case report. *N Z Med J.* 1995 Nov 24;108(1012):483-4.
77. Ivey KJ, Rooney PJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1989 Aug;3(2):393-409.
78. Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Goodwin TJ. Naproxen-associated vasculitis. *Postgrad Med J.* 1992 Sep;68(803):766-7.
79. Jain A, McMahon FG, Slattery JT, Levy G. Effect of naproxen on the steady-state serum concentration and anticoagulant activity of warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* 1979 Jan;25(1):61-6.
80. Jamali F, Stevens DR. Naproxen excretion in milk and its uptake by the infant. *Drug Intell Clin Pharm.* 1983 Dec;17(12):910-1.
81. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 13;160(5):610-9.
82. Jiang HK, Chang DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. *Clin Rheumatol.* 1999;18(4):339-45.
83. Johnson AG, Seidemann P, Day RO. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994 Oct;32(10):509-32.
84. Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging.* 1998 Jan;12(1):17-27.
85. Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf.* 1997 Nov;17(5):277-89.

86. Julou L, Ducrot R, Fournel J, Ganter P, Populaire P, Durel J, Myon J, Pascal S, Pasquet J. [Toxicologic study of methiazinic acid (16091 R.P)] *Arzneimittelforschung*. 1969 Aug;19(8):1207-14. French.
87. Kahn LH, Chen M, Eaton R. Over-the-counter naproxen sodium and esophageal injury. *Ann Intern Med*. 1997 Jun 15;126(12):1006.
88. Källén, B. 2003. Maternal Drug Use and Infant Cleft Lip/Palate With Special Reference to Corticoids. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 40,(6):624–628.
89. Kiersch TA, Halladay SC, Hormel PC. A single-dose, double-blind comparison of naproxen sodium, acetaminophen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther*. 1994 May-Jun;16(3):394-404.
90. Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther*. 1993 Sep-Oct;15(5):845-54.
91. Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril*. 1987 May;47(5):773-7.
92. Klassen DK, Jane LH, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nicardipine. *Am J Hypertens*. 1995 Feb;8(2):146-53.
93. Kovacevic L, Bernstein J, Valentini RP, Imam A, Gupta N, Mattoo TK. Renal papillary necrosis induced by naproxen. *Pediatr Nephrol*. 2003 Aug;18(8):826-9.
94. Kulling PE, Backman EA, Skagius AS, Beckman EA. Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(2):173-7.
95. Levin GM, Grum C, Eisele G. Effect of over-the-counter dosages of naproxen sodium and acetaminophen on plasma lithium concentrations in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 1998 Jun;18(3):237-40.
96. Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Nessel L et al. Risk of Serious Upper Gastrointestinal Toxicity With Over-the-Counter Nonaspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2005 Dec;129(6):1865-1874.
97. Lewis RV. Severe asthma after naproxen. *Lancet*. 1987 May 30;1(8544):1270.
98. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 16;327(7411):368.
99. Londino AV Jr, Wolf GL, Calabro JJ, Perrone SJ. Naproxen and pneumonitis. *JAMA*. 1984 Oct 12;252(14):1853.

100. Maerker JM, Harm A, Foeldvari I, Hoger PH. Naproxeninduzierte Pseudoporphyrie. *Hautarzt*. 2001;52:1026-1029.
101. Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Saf*. 1996 Jul;15(1):64-71.
102. McKinnon BJ, Lassen LF. Naproxen-associated sudden sensorineural hearing loss. *Mil Med*. 1998 Nov;163(11):792-3.
103. McMahon AD, Evans JM, MacDonald TM. Hypersensitivity reactions associated with exposure to naproxen and ibuprofen: a cohort study. *J Clin Epidemiol*. 2001 Dec;54(12):1271-4.
104. McNeil P, MacKenzie I, Manoharan A. Naproxen-associated aplastic anaemia. *Med J Aust*. 1986 Jul 7;145(1):53-5.
105. Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Aug;39(8):880-2.
106. Methotrexate Drugdex Micromex 2004.
107. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2002;25(5):345-72.
108. Mordes JP, Johnson MW, Soter NA. Possible naproxen-associated vasculitis. *Arch Intern Med*. 1980 Jul;140(7):985.
109. Nadell J, Bruno J, Varady J, Segre EJ. Effect of naproxen and of aspirin on bleeding time and platelet aggregation. *J Clin Pharmacol*. 1974 Apr;14(4):176-82.
110. Nicastro NJ. Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol*. 1989 Dec;21(12):447-50.
111. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb 3;322(7281):266-70.
112. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions--2. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 May 3;292(6529):1190-1.
113. Nygard N, Starkebaum G. Naproxen and agranulocytosis. *JAMA*. 1987 Apr 3;257(13):1732.
114. Ogawa H, Kurashima K, Namura M, Kanaya H, Kawamura Y, Ohka T et al. Pulmonary infiltrates with eosinophilia due to naproxen. *Jpn J Med*. 1991 Jan-Feb;30(1):32-4.
115. Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(3):135-9.

116. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an under recognized public health problem. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):777-84.
117. Pai S, Marinkovich MP. Epidermolysis bullosa: new and emerging trends. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(6):371-80.
118. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, Duque Oliart A, Ris Romeu J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1996 Nov 25;156(21):2433-9.
119. Perez-Gutthann S, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacotherapy.* 1999 Jul;19(7):854-9.
120. Petersen B, Brune K, Burkhard Hinz E. Naproxen sodium, for the treatment of mild to moderate pain: experience in medical and pharmaceutical practice. *DAZ.* 2002;18:271-275.
121. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991 May 1;114(9):735-40.
122. Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol.* 1992 Feb;21(1):60-5.
123. Pullar T, Capell HA. Interaction between oral anti-coagulant drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a review. *Scott Med J.* 1983 Jan;28(1):42-7.
124. Ragheb M, Powell AL. Lithium interaction with sulindac and naproxen. *J Clin Psychopharmacol.* 1986 Jun;6(3):150-4.
125. Ravi S, Keat AC, Keat EC. Colitis caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J.* 1986 Aug;62(730):773-6.
126. Renschler H, Schaeffer A, Tholan H, Voegtli J. [Genesis of interstitial nephritis.] *Schweiz Med Wochenschr.* 1956 Sep 1;86(35):978-81.
127. Roe RL, Ellis DJ, Bruno JJ. Effect of naproxen on platelet function in male and female subjects. *Clin Res.* 1980;28:322a.
128. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1600-7.
129. Runkel R, Chaplin M, Boost G, Segre E, Forchielli E. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. *J Pharm Sci.* 1972 May;61(5):703-8.

130. Runkel R, Chaplin MD, Sevelius H, Ortega E, Segre E. Pharmacokinetics of naproxen overdoses. *Clin Pharmacol Ther.* 1976 Sep;20(3):269-77.
131. Runkel R, Mroszczak E, Chaplin M, Sevelius H, Segre E. Naproxen-probenecid interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1978 Dec;24(6):706-13.
132. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001 Jan 4;344(1):3-10.
133. Saker BM, Kincaid-Smith P. Papillary necrosis in experimental analgesic nephropathy. *Br Med J.* 1969 Jan 18;1(5637):161-2.
134. Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol.* 1995 Mar;35(3):209-19.
135. Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2000;19(3):242-4.
136. Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004 Jul;31(7):1373-83.
137. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug Interactions. *Drugs.* 2002;62(10):1481-502.
138. Seaton RA, France AJ. Recurrent aseptic meningitis following non-steroidal anti-inflammatory drugs- a reminder. *Postgrad Med J.* 1999 Dec;75(890):771-2.
139. Segre EJ. Naproxen sodium (Anaprox): pharmacology, pharmacokinetics and drug interactions. *J Reprod Med.* 1980 Oct;25(4 Suppl):222-5.
140. Sevelius H, Runkel R, Segre E, Bloomfield SS. Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects. *Br J Clin Pharmacol.* 1980 Sep;10(3):259-63.
141. Sheehan NJ. Pulmonary infiltrates and eosinophilia associated with naproxen. *Br J Rheumatol.* 1985 Aug;24(3):302-3.
142. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med.* 1993 Jul 26;153(14):1665-70.
143. Simon LS, Basch CM, Young DY, Robinson DR. Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. *Br J Rheumatol.* 1992 Mar;31(3):163-8.
144. Singh RR, Malaviya AN, Pandey JN, Guleria JS. Fatal interaction between methotrexate and naproxen. *Lancet.* 1986 Jun 14;1(8494):1390.

145. Slattery JT, Levy G, Jain A, McMahon FG. Effect of naproxen on the kinetics of elimination and anticoagulant activity of a single dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* 1979 Jan;25(1):51-60.
146. Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol.* 1996 May;35(5):458-62.
147. Spence JD. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the blood-pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine. *J Hypertens.* 1996 Jan;14(1):145.
148. Stewart CF, Fleming RA, Arkin CR, Evans WE. Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Apr;47(4):540-6.
149. Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf.* 2002;25(8):545-51.
150. Strom BL, Schinnar R, Bilker WB, Feldman H, Farrar JT, Carson JL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med.* 1997 Dec 8-22;157(22):2626-31.
151. Sylvia LM, Forlenza SW, Brocavich JM. Aseptic meningitis associated with naproxen. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988 May;22(5):399-401.
152. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G, Pieton R. Asthmatic attacks induced in aspirin-sensitive patients by diclofenac and naproxen. *Br Med J.* 1977 Jul 23;2(6081):231-2.
153. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 1977 Nov;60(5):276-84.
154. Szmyd L Jr, Perry HD. Keratopathy associated with the use of naproxen. *Am J Ophthalmol.* 1985 May 15;99(5):598.
155. Todd PA, Clissold SP. Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs.* 1990 Jul;40(1):91-137.
156. Tomlinson RV, Ringold HJ. Relationship between inhibition of prostaglandin synthesis and drug efficacy: support for the current theory on mode of action of aspirin-like drugs. *Biochem Biophys Res Commun.* 1972 Jan 31;46(2):552-9.
157. Trechot P, Gillet P, Gay G, Hanesse B, Netter P, Castot A, Larrey D. Incidence of hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Ann Rheum Dis.* 1996 Dec;55(12):936.

158. Vale JA, Meredith TJ. Acute poisoning due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical features and management. *Med Toxicol.* 1986 Jan-Feb;1(1):12-31.
159. Van Puijenbroek EP, Egberts AC, Heerdink ER, Leufkens HG. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Dec;56(9-10):733-8.
160. Van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboom RH, Leufkens HG. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother.* 2002 Jan;36(1):24-9.
161. Veal GJ, Back DJ. Metabolism of Zidovudine. *Gen Pharmacol.* 1995 Nov;26(7):1469-75.
162. Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1997 Feb;40(2):201-8.
163. Weber SS, Bankhurst AD, Mroszczak E, Ding TL. Effect of Mylanta on naproxen bioavailability. *Ther Drug Monit.* 1981;3(1):75-83.
164. Weksler BB, Lehany AM. Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. *DICP.* 1991 Nov;25(11):1183-4.
165. Whiting B, Williams RL, Lorenzi M, Varady JC, Robins DS. Effect of naproxen on glucose metabolism and tolbutamide kinetics and dynamics in maturity onset diabetics. *Br J Clin Pharmacol.* 1981 Mar;11(3):295-302.
166. Winder CV, Welford M, Wax J, Kaump DH. Pharmacologic and toxicologic studies of m-(1-methyl- 3-propyl-3-pyrrolidinyl)phenol (CI-572), an analgetic and antitussive agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 1966 Oct;154(1):161-75.
167. Woodard, G., Post, K.F., Cockerell, K.O. & Cronin, M.T.I., *Toxic. Appl. Pharmacol.* 7:503 (1965).
168. Wright MS. Drug-induced hemolytic anemias: increasing complications to therapeutic interventions. *Clin Lab Sci.* 1999 Mar-Apr;12(2):115-8.

IMPORTANT : À LIRE

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

MotriMAX^{MC} 12 HEURES

Capsules de naproxène à 200 mg

Ce feuillet destiné aux consommateurs est la troisième et dernière partie de la monographie publiée lorsque la vente de MotriMAX^{MC} 12 HEURES a été approuvée au Canada. Il ne contient qu'un résumé et ne vous offre pas tous les renseignements au sujet de MotriMAX^{MC} 12 HEURES. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Vous pouvez faire confiance à MotriMAX^{MC} 12 HEURES pour soulager rapidement et efficacement la douleur comme celle causée par l'arthrite et l'inflammation. MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage les troubles arthritiques comme la raideur et la douleur arthritiques, survenant le jour ou la nuit, et la raideur causée par les troubles rhumatismaux. MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage aussi les douleurs articulaires, corporelles et musculaires, les entorses et foulures, le mal de dos, les courbatures, les maux de tête, la douleur de la migraine, les crampes menstruelles, la douleur associée aux chirurgies mineures, le mal de dents, la douleur due aux extractions dentaires et la douleur associée au rhume. MotriMAX^{MC} 12 HEURES fait aussi baisser la fièvre. Les études cliniques montrent que MotriMAX^{MC} 12 HEURES procure un soulagement prolongé, jusqu'à 12 heures durant!

Effets de ce médicament :

MotriMAX^{MC} 12 HEURES soulage la douleur et fait baisser la fièvre. MotriMAX^{MC} 12 HEURES agit tant au siège de la douleur que dans le système nerveux central. MotriMAX^{MC} 12 HEURES commence à agir rapidement et traite la douleur là où elle commence.

Contre-indications :

Ne prenez pas MotriMAX^{MC} 12 HEURES dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au naproxène, au naproxène sodique ou à tout ingrédient de la préparation
- si vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres salicylates ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- si vous présentez un ulcère gastroduodéal évolutif, des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie gastro-intestinale active
- si vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin

- si vous souffrez d'une maladie du foie (évolutive ou grave)
- si vous souffrez d'une maladie du rein (grave ou qui s'aggrave)
- si vous êtes au troisième trimestre de la grossesse
- si vous allez bientôt subir ou avez déjà subi une intervention chirurgicale au cœur

Ingrédients médicinaux :

Naproxène et naproxène sodique équivalant à 200 mg de naproxène.

Ingrédients non médicinaux importants :

AD&C jaune n° 6, alcool isopropylique, eau, gélatine, glycérine, huile minérale, lécithine, polyéthylène glycol, povidone, propylène glycol, sorbitan et sorbitol.

Présentation

Capsules de gélatine molle, 200 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avertissement – Saignements gastriques : Ce produit peut causer des saignements gastriques. Les symptômes peuvent inclure :

- sensation de faiblesse, vomissements de sang, selles noires ou avec du sang.

Le risque de saignement gastrique est plus élevé si vous :

- avez 60 ans ou plus;
- avez des antécédents d'ulcères ou de saignements gastriques;
- prenez des anticoagulants ou des stéroïdes;
- prenez ce produit avec d'autres médicaments contenant un AINS, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène ou des anti-inflammatoires sur ordonnance;
- consommez 3 boissons alcoolisées ou plus par jour pendant que vous prenez ce produit.

Alerte aux allergies : Cesser l'emploi et consulter immédiatement un médecin en présence •d'urticaire •d'enflure au niveau des yeux ou de la bouche •de respiration sifflante •d'état de choc •de rougeur de la peau •d'ampoules •d'éruption cutanée.

AVANT de prendre MotriMAX^{MC} 12 HEURES, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez ou avez déjà présenté une des affections suivantes :

- Asthme ou trouble respiratoire semblable
- Polypes nasaux
- Démangeaisons de la peau et urticaire
- Antécédents de maladie gastro-intestinale
- Hypertension
- Trouble de la coagulation sanguine
- Maladie ou insuffisance cardiaque

- Toute autre maladie grave

OU si vous :

- essayez de concevoir
- êtes âgé de 60 ans ou plus
- êtes au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse
- allaitez
- prenez tout autre médicament

Lorsque vous utilisez ce produit : le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral peut augmenter si vous dépassez la dose recommandée ou prenez ce produit pendant plus longtemps que la période recommandée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

N'utilisez pas ce produit si vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) sans d'abord consulter un médecin ou un pharmacien. Le naproxène sodique peut nuire aux effets préventifs de l'AAS.

AVANT de prendre MotriMAX^{MC} 12 HEURES, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez tout autre médicament, surtout :

- Anticoagulants (pour réduire la coagulation sanguine)
- Médicaments contre l'hypertension, pour le cœur (notamment inhibiteurs de l'ECA et bêta-bloquants)
- Diurétiques (« pilules pour éliminer l'eau »)
- Cyclosporine
- Glucocorticoïdes
- Lithium
- Méthotrexate
- AINS ou autres médicaments contre la douleur (p. ex., ibuprofène, acétaminophène)

La prise de MotriMAX^{MC} 12 HEURES avec un repas en retardera l'absorption.

MODE D'EMPLOI DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Adultes (12 à 65 ans) : 1 capsule toutes les 8 à 12 heures.
Adultes de plus de 65 ans : 1 capsule toutes les 12 heures.
 Ne prenez pas plus de 2 capsules par période de 24 heures.
 Prenez le médicament avec un grand verre d'eau.
 N'administrez pas ce médicament aux enfants de moins de 12 ans. Si la fièvre dure plus de 3 jours, si la douleur dure plus de 5 jours, si vos symptômes persistent ou s'aggravent, ou si de nouveaux symptômes apparaissent, consultez un médecin.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, reprenez la posologie normale sans excéder le maximum permis par période de 24 heures.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MotriMAX^{MC} 12 HEURES peut parfois entraîner des effets secondaires indésirables. Arrêtez de prendre le médicament et contactez un médecin ou un pharmacien en cas de brûlures d'estomac, de nausées, de vomissements, de tintement ou de bourdonnement d'oreilles, de ballonnement, de diarrhée ou de constipation.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par MotriMAX^{MC} 12 HEURES, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence IMMÉDIATEMENT si vous avez : de la difficulté à respirer, une enflure au visage, de l'urticaire, une rougeur, une éruption cutanée ou des démangeaisons.

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

En cas de somnolence, d'étourdissements ou de sensation de tête légère, ne prenez pas le volant et ne faites pas fonctionner de machines, et contactez votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

AVERTISSEMENT : Cet emballage contient assez de médicament pour nuire gravement à un enfant. Gardez-le hors de la portée des enfants.

Conservez ce produit entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour des renseignements sur les façons de déclarer en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR EN SAVOIR PLUS

Ce document fait partie de la monographie complète, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, laquelle peut être obtenue sur demande en visitant le www.motrin.ca ou en contactant Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc., au 1 888 666-8746.

Le présent feuillet a été rédigé par Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc.

Dernière mise à jour : 15 juillet 2019

© J&J Inc. 2019