

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Analgésique et aide-sommeil**

Comprimés à 220 mg de naproxène sodique et à 25 mg de chlorhydrate de diphenhydramine

Apotex inc.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9 Canada

Date de préparation :  
30 septembre 2020

Numéro de contrôle : 230683

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE .....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	27
TOXICOLOGIE .....	27
RÉFÉRENCES .....	32
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>44</b>

## Analgésique et aide-sommeil

Comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphenhydramine

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	Comprimés : naproxène sodique à 220 mg et chlorhydrate de diphenhydramine à 25 mg.	Acide stéarique, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12-14 %, méthylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Analgésique et aide-sommeil (naproxène sodique et chlorhydrate de diphenhydramine en comprimés) est un analgésique et un aide-sommeil sans ordonnance à prendre en une seule dose de deux comprimés au coucher. Les indications d'Analgésique et aide-sommeil sont les suivantes :

- pris sporadiquement et pendant une durée limitée (maximum cinq jours), pour le soulagement rapide et efficace des douleurs nocturnes aiguës et de l'insomnie qui les accompagne causée par les douleurs arthritiques, articulaires, musculaires ou lombaires, les maux de tête, la migraine ou les maux de dents et, dans de telles circonstances, pour le prolongement du sommeil ininterrompu par la douleur;
- pour faciliter l'endormissement et le maintien du sommeil.

#### CONTRE-INDICATIONS

Analgésique et aide-sommeil est contre-indiqué chez les patients ci-dessous.

- Patients qui ont déjà présenté une allergie ou qui présentent une hypersensibilité connue aux principes actifs, soit le naproxène (y compris le naproxène sodique) et le chlorhydrate de diphenhydramine, ou à un des excipients du comprimé. Une liste complète figure à la rubrique *Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement* de la présente monographie.
- Patients qui ont des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique causés par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS (soit 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 s'ils ont déjà pris un AINS sans présenter de réaction indésirable.
- Patients qui présentent un ulcère gastro-duodéal en poussée évolutive ou qui ont des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie digestive active.
- Patients qui présentent une maladie intestinale inflammatoire.

- Patients qui présentent une insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie évolutive.
- Patients qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou une néphropathie qui s'aggrave (chez les personnes qui présentent une insuffisance rénale moins marquée, la prise d'AINS peut produire une dégradation 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 prolongation de la parturition.
- Patients qui subiront ou viennent de subir une chirurgie cardiaque.
- Patients qui prennent un autre produit contenant de la diphenhydramine, même un produit pour usage cutané.

## **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 agit sur l'hémostase.

Le produit n'est pas destiné aux patients qui souffrent d'insomnie non accompagnée de douleurs ou de douleurs qui ne causent pas d'insomnie.

Le patient doit consulter un médecin si les douleurs aiguës et l'insomnie causée par les douleurs ne s'améliorent pas après cinq jours ou sont accompagnées de fièvre.

### **Appareil cardiovasculaire**

Naproxène sodique : Patients qui présentent une insuffisance cardiaque grave et qui ont des antécédents d'hypertension. Le naproxène sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une augmentation de la fréquence d'événements indésirables cardiovasculaires pouvant être mortels (tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou les événements thrombotiques). Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Le risque pourrait être plus grand en présence d'une maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Le naproxène peut atténuer l'effet antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Les patients qui suivent un traitement par l'acide acétylsalicylique doivent parler à leur médecin s'ils prévoient prendre du naproxène sodique (voir *Interactions médicament-médicament*).

Diphenhydramine : On a observé des effets vasoconstricteurs.

### **Dépendance/tolérance**

L'association de butorphanol et de diphenhydramine est de plus en plus utilisée en tant que drogue d'abus. On a documenté des cas de dépendance à la diphenhydramine chez des patients atteints de maladies mentales.

### **Appareil digestif**

Patients qui ont des antécédents médicaux de maladie gastro-intestinale, dont ulcère gastro-duodéal ou

hémorragie digestive. Le naproxène sodique n'est pas indiqué contre la douleur d'origine gastro-intestinale.

### **Appareil génito-urinaire**

La diphenhydramine n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une obstruction du col de la vessie.

### **Hématologie**

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 naproxène sodique 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 immunitaire**

Diphenhydramine : Des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie ont été associés au traitement par la diphenhydramine.

### **Système nerveux**

Chez certains patients, la prise d'un AINS comme le naproxène sodique peut causer somnolence, étourdissements, vision trouble, vertiges, acouphène, perte auditive, insomnie ou dépression. Si de telles réactions surviennent, le patient doit faire preuve de prudence pour les tâches qui exigent de la vigilance, comme prendre le volant ou utiliser une machine.

La diphenhydramine a un effet sédatif. L'alcool et d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) peuvent accroître cet effet. Le patient doit être prudent quand il conduit un véhicule motorisé ou utilise une machine (voir *Interactions médicamenteuses*).

L'insomnie peut être un symptôme de maladie grave. Si elle persiste pendant plus de deux semaines, il faut évaluer le patient de nouveau.

### **Psychiatrie**

Une psychose avec hallucinations a été signalée chez des patients traités par la diphenhydramine. On a signalé des cas d'hallucinations visuelles et auditives, de discours inintelligible et d'agitation.

### **Appareil respiratoire**

Naproxène sodique : Patients qui ont des antécédents médicaux d'asthme, de rhinite ou de polypes nasaux.

Des cas d'épaississement des sécrétions bronchiques, d'oppression thoracique, de respiration sifflante et de congestion nasale ont été associés au traitement par la diphenhydramine.

### **Peau**

Patients qui ont des antécédents médicaux d'urticaire et d'œdème de Quincke.

Alerte aux allergies : Le naproxène sodique peut causer une réaction allergique grave, surtout chez les personnes qui sont allergiques à l'AAS. Les symptômes peuvent comprendre urticaire, œdème du visage, asthme (respiration sifflante), choc, rougeur de la peau, rash et cloques. En cas de réaction allergique,

cesser d'utiliser le médicament et consulter un médecin sans tarder.

### **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. La fréquence 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'événements gastro-intestinaux mortels ont été signalés chez de tels patients. Les patients âgés sont également exposés aux lésions de la partie inférieure de l'œsophage, dont ulcères et hémorragies.

Les personnes âgées sont aussi plus sensibles aux effets secondaires de la diphenhydramine. Ce médicament peut causer de l'agitation plutôt que la sédation chez les patients âgés.

Chez ces patients, il faut envisager d'administrer une dose initiale plus faible que celle normalement recommandée et modifier au besoin la dose, sous surveillance étroite.

#### **Femmes enceintes**

Naproxène sodique : Analgésique et aide-sommeil 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 à l'appareil cardiovasculaire du fœtus chez l'humain (fermeture du canal artériel). Le naproxène sodique ne doit donc être utilisé qu'en cas de nécessité manifeste et que sur l'avis d'un médecin. 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 possibles et les risques 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 embryo-fœtal. 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 embryo-fœtale. De plus, une augmentation de la fréquence de diverses malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, a été signalée chez des animaux qui avaient reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

Diphenhydramine : On n'a pas mené d'études contrôlées chez les femmes ni chez les animaux. La diphenhydramine peut augmenter l'activité utérine et entraîner un travail prématuré. Elle doit être utilisée avec prudence vers la fin de la grossesse.

**Femmes qui allaitent**

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

Diphenhydramine : Il semblerait que la diphenhydramine modifie la sécrétion de lait ou la composition du lait. Si on ne prescrit pas un médicament de rechange, il faut surveiller le nourrisson pour s'assurer qu'il ingère assez de lait. On ne sait pas si la diphenhydramine passe dans le lait.

**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 comprimé 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 essais 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 du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Le profil d'innocuité de l'association naproxène sodique-chlorhydrate de diphenhydramine a été analysé au cours des essais cliniques menés pendant le programme de développement clinique du traitement d'association par le naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine. Ce programme comportait au total trois études à répartition aléatoire et à double insu au cours desquelles on a administré une seule dose ou des doses multiples du traitement d'association par le naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine. Au total, 678 sujets ont reçu le traitement d'association par le naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine, 257 ont été traités par le naproxène sodique et 109 ont pris un placebo. Soixante-douze pour cent (72 %) des sujets ayant participé aux essais ont reçu une dose unique et 28 % ont reçu des doses multiples pendant dix jours. La majorité des sujets étaient de race blanche et il y avait légèrement plus de femmes que d'hommes. La majorité des sujets étaient dans la vingtaine ou la trentaine, à l'exception de 176 patients de l'étude contrôlée par placebo,

qui avaient plus de 60 ans. Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des sujets. Il n'y a pas eu d'effets indésirables gastro-intestinaux graves (hémorragie ou perforation) ni de cas d'anaphylaxie.

**Tableau 1 – Effets indésirables de l'association naproxène sodique-chlorhydrate de diphenhydramine survenus chez plus de 1 % des sujets au cours des essais cliniques**

	<b>Naproxène sodique + chlorhydrate de diphenhydramine N = 785 (%)</b>	<b>Naproxène sodique N = 363 (%)</b>	<b>Chlorhydrate de diphenhydramine N = 183 (%)</b>	<b>Placebo N = 109 (%)</b>
<b>Appareil digestif</b>				
Nausées	30 (4,42 %)	15 (5,84 %)	12 (9,30 %)	0 (0,0 %)
Vomissements	7 (1,03 %)	6 (2,33 %)	6 (4,65 %)	0 (0,0 %)
<b>Système nerveux</b>				
Étourdissements	17 (2,51 %)	6 (2,33 %)	4 (3,10 %)	0 (0,0 %)
Maux de tête	15 (2,21 %)	16 (6,23 %)	9 (6,98 %)	0 (0,0 %)

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

Troubles cardiaques

Tachycardie

Troubles oculaires

Œdème oculaire

Vision trouble

Troubles généraux

Sensation de chaleur

Pyrexie

Frissons

Troubles du système immunitaire

Hypersensibilité

Allergie saisonnière

Infections et infestations

Rhino-pharyngite

Infection des voies urinaires

Pharyngite streptococcique

Rhinite

Infection des voies respiratoires supérieures

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions

Contusion  
Excoriation  
Lacération  
Claquage musculaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hyperglycémie  
Réduction de l'appétit  
Goutte  
Hyperkaliémie

Troubles du système nerveux

Présyncope  
Syncope  
Paresthésie

Troubles psychiatriques

Insomnie  
Agitation  
Anxiété  
Dépression

Troubles rénaux et urinaires

Glycosurie  
Hématurie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Dysménorrhée

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Douleur pharyngo-laryngienne  
Épistaxis  
Alvéolite  
Congestion nasale  
Congestion sinusale  
Hoquet  
Douleur oropharyngée  
Éternuements  
Gorge sèche  
Rhinorrhée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Prurit  
Hyperhidrose  
Rash généralisé

Troubles vasculaires  
 Hypertension  
 Bouffées congestives

**Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du naproxène sodique**

<b>Tableau 2 – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation observés avec le naproxène sodique en vente libre et/ou seulement avec le naproxène/naproxène sodique prescrit par un médecin (plus fortes doses et/ou traitement de plus longue durée)</b>		
<b>Système immunitaire</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes
<b>Hématologie</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Troubles hématopoïétiques (leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplastique, éosinophilie, anémie hémolytique)
<b>Psychiatrie</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Troubles psychiatriques
<b>Système nerveux</b>	Courantes ≥ 1 % à < 10 %	Étourdissements, maux de tête, sensation de tête légère
	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Endormissement, insomnie, somnolence
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Méningite à liquide clair, dysfonctionnement cognitif, convulsions
<b>Œil</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Trouble de la vue, opacité cornéenne, papillite, névrite optique rétrobulbaire, œdème papillaire
<b>Oreille et labyrinthe</b>	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Vertiges
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Perte auditive, acouphène
<b>Fonction cardiaque</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, œdème pulmonaire
<b>Système vasculaire</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Vasculite
<b>Appareil respiratoire</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Dyspnée, asthme, pneumopathie à éosinophiles
<b>Appareil digestif</b>	Courantes ≥ 1 % à < 10 %	Dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac, douleur abdominale

	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Diarrhée, constipation, vomissements
	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Ulcères gastro-duodénaux avec ou sans hémorragie ou perforation, hémorragie digestive, hématomène, méléna
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Pancréatite, colite, ulcérations aphteuses, stomatite, œsophagite, ulcérations intestinales
<b>Foie et voies biliaires</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Hépatite, ictère
<b>Peau et tissus sous-cutanés</b>	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Exanthème (rash), prurit, urticaire
	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Œdème de Quincke
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Alopécie (en général réversible), photosensibilité, porphyrie, érythème exsudatif multimorphe, nécrolyse épidermique, érythème noueux, éruption médicamenteuse fixe, lichen plan, réaction pustuleuse, éruptions cutanées, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilisation, dont porphyrie cutanée tardive (« pseudoporphyrie ») ou épidermolyse bulleuse
<b>Rein et voies urinaires</b>	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Insuffisance rénale
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Néphrite interstitielle, nécrose médullaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, néphropathie
<b>Grossesse</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Déclenchement du travail
<b>Anomalie congénitale</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Fermeture du canal artériel, cas isolé de fente labiopalatine
<b>Appareil reproducteur</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Stérilité féminine
<b>Troubles généraux</b>	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Œdème périphérique, surtout en présence d'hypertension ou d'insuffisance rénale, pyrexie
<b>Épreuves de laboratoire"</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Augmentation de la créatininémie, 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 réactions indésirables au naproxène sodique observées au cours de la prise à court terme sont normalement légères et disparaissent après l'arrêt de la prise du médicament. Les réactions indésirables les plus courantes avec le naproxène sodique en vente libre et/ou prescrit par un médecin (plus fortes doses et/ou traitement de plus longue durée) sont les étourdissements, les maux de tête, la sensation de tête légère, la dyspepsie, les nausées, les brûlures d'estomac et les douleurs abdominales. Dans de rares cas, un endormissement, une insomnie et des éruptions cutanées surviennent. L'œdème périphérique est rare. Les autres réactions indésirables au médicament sont très rares et/ou ne sont que des cas isolés. Les réactions indésirables sont associées à tous les AINS; aucune réaction indésirable n'est associée qu'au naproxène.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Naproxène sodique

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 d'exposés de cas ou ont été observées au cours d'études sur les interactions médicamenteuses.*

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom propre	Effet	Commentaire
Cyclosporine	Les concentrations de cyclosporine peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer une néphrotoxicité.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
Lithium	Chez certains patients, les concentrations de lithium peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer des nausées, une polydipsie, une polyurie, des tremblements et une confusion.	Une surveillance convenable 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 convenable de ces patients s'impose.
AINS	Le risque d'hémorragie digestive augmente.	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	Le risque d'hémorragie digestive pourrait augmenter; atténuation possible de l'inhibition irréversible induite par l'acide acétylsalicylique.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.

cardiovasculaire, p. ex. ASPIRIN® à 81 mg)		
Anticoagulants	Le risque d'hémorragie digestive augmente.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
Glucocorticoïdes	Le risque d'hémorragie digestive augmente.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
Diurétiques et antihypertenseurs, dont inhibiteurs de l'ECA et $\beta$ -bloquants	L'efficacité diurétique et antihypertensive peut être réduite, surtout en présence d'une néphropathie préexistante.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose. La prise concomitante d'un diurétique peut accroître le risque d'insuffisance cardiaque.

Au cours d'une étude cas-témoin américaine menée en 2005, la prise à court terme de naproxène ou d'ibuprofène en vente libre de marque n'a pas été associée à un risque de troubles gastro-intestinaux et, à la dose étudiée, il n'y a pas eu d'interactions décelables avec l'AAS. Il n'y a en outre pas eu de 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 étude rétrospective américaine 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 des études antérieures qui montraient une augmentation du risque de troubles gastro-intestinaux chez les patients qui prenaient un AINS en vente libre pendant longtemps ou un AINS de prescription avec une faible dose d'AAS.

À court terme, la prise concomitante de naproxène en vente libre de marque et d'une faible dose d'AAS n'a pas été associée à un risque évident de troubles gastro-intestinaux; à plus long terme (principalement > 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.

Le naproxène sodique peut atténuer l'inhibition irréversible induite par l'AAS. Les données cliniques sur les paramètres pharmacodynamiques donnent à penser que l'utilisation simultanée (au cours de la même journée) de naproxène sodique pendant deux jours de suite ou plus inhibe l'effet de l'AAS sur

l'activité plaquettaire. Cette inhibition peut durer plusieurs jours après l'arrêt de la prise de naproxène sodique. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue. Le traitement par le naproxène sodique chez les patients présentant un risque cardiovasculaire accru peut limiter la protection cardiovasculaire que procure l'AAS.

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**

Comprimés : L'absorption peut être légèrement plus lente quand le médicament est pris avec un repas.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Le naproxène sodique entraîne une légère augmentation transitoire 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. En théorie, le naproxène sodique peut perturber le dosage urinaire des stéroïdes 17-cétogènes et de l'acide 5-hydroxy-indoleacétique (5-HIAA).

### **Association naproxène sodique-chlorhydrate de diphenhydramine**

#### **Alcool et autres dépresseurs du SNC**

Compte tenu de la possibilité d'effets dépresseurs du SNC additifs, le patient doit éviter les boissons alcoolisées quand il prend Analgésique et aide-sommeil (voir *Mises en garde et précautions – Système nerveux*). Des antidépresseurs tels que l'amitriptyline, l'amoxapine, les alcaloïdes de la belladone, la clomipramine, la procarbozine et la triflupromazine peuvent accroître le risque de sécheresse de la bouche, de rétention urinaire, d'iléus adynamique, de glaucome chronique et d'altération de l'état mental. La prudence s'impose quand le patient prend Analgésique et aide-sommeil avec des antihistaminiques, des tranquillisants, d'autres sédatifs (y compris les autres préparations de diphenhydramine, dont celles pour application topique) ou des médicaments de prescription pour le traitement de la dépression.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Pour l'automédication, Analgésique et aide-sommeil ne doit pas être pris pendant plus de cinq jours contre les douleurs associées à l'insomnie. Si les douleurs persistent, le patient doit consulter un médecin.
- Le comprimé doit être pris 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 comprimé est pris avec un repas.
- Si les symptômes changent, consulter un médecin.
- Il faut respecter la posologie recommandée, sauf indication contraire d'un médecin.

### **Dose recommandée et modification posologique**

**Adultes et enfants de 12 ans et plus :** 2 comprimés au coucher avec un grand verre d'eau. Il ne faut pas prendre plus de 2 comprimés par période de 24 heures. Quand la dose ou la durée d'utilisation dépasse celle recommandée, le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral peut être accru.

**Enfants de moins de 12 ans :** Le 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 endormissement, 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 pourrait menacer le pronostic vital.

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**

#### **Naproxène sodique**

Le naproxène, comme tous les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), a un effet analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Le naproxène sodique exerce son effet tant au foyer douloureux que sur le système nerveux central. Le principal mode d'action est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras naturels qui sont largement distribués dans les tissus et interviennent dans la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines en inhibant les cyclo-oxygénases. 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 et 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.

#### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

La diphenhydramine est un antagoniste des récepteurs H1 de première génération de la classe des éthanolamines qui est vendu sans ordonnance et qui est utilisé comme sédatif, hypnotique, antihistaminique, antitussif et antiémétique.

La plupart des antihistaminiques traversent la barrière hémato-encéphalique et exercent un effet sédatif en inhibant l'histamine *N*-méthyltransférase et en bloquant les récepteurs histaminergiques centraux. L'antagonisme d'autres sites récepteurs du système nerveux central, tels que ceux de la sérotonine et de l'acétylcholine, et la stimulation alpha-adrénergique pourraient aussi jouer un rôle.

## **Pharmacodynamique**

La prise d'une faible dose, soit 660 mg de naproxène sodique ou moins 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. Des concentrations plasmatiques de naproxène significatives associées à un soulagement de la douleur peuvent être atteintes 20 minutes après la prise.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption**

#### **Naproxène sodique**

Le naproxène sodique est rapidement dissout dans le suc gastrique en sodium et en fines particules de naproxène. La résorption gastro-intestinale du naproxène est rapide et totale. Une concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) de 53 à 66 g/mL est atteinte environ une heure à une heure et demie après la prise de 440 mg de naproxène sodique. Les aliments ralentissent légèrement, mais ne réduisent pas l'absorption du naproxène lors de la prise de comprimés de naproxène sodique, mais ils ralentissent l'absorption du naproxène lors de la prise de capsules de gel liquide de naproxène sodique. 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 g/mL.

#### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

Le chlorhydrate de diphenhydramine est bien absorbé en cas de prise par voie orale, mais il subit un métabolisme de premier passage dans le foie et seulement 40 à 60 % d'une dose prise par voie orale passe dans la grande circulation sous forme de diphenhydramine inchangée.

Après l'administration par voie orale d'une seule dose de diphenhydramine, le médicament apparaît dans le plasma en 15 minutes et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en une à quatre heures.

Après l'administration par voie orale de doses de chlorhydrate de diphenhydramine de 25 mg toutes les quatre heures ou de 50 mg toutes les six heures, les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre ont été de 55 et 85 ng/mL, respectivement, et les concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre ont été de 27,5 et 30 ng/mL, respectivement.

### **Distribution**

#### **Naproxène sodique**

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

#### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

La distribution de la diphenhydramine dans les tissus et liquides du corps humain n'a pas été entièrement déterminée. Après l'administration par voie intraveineuse (i.v.) à des rats, les plus fortes concentrations du médicament sont atteintes dans les poumons, la rate et le cerveau, et les plus faibles concentrations, dans le cœur, le muscle et le foie.

Après l'administration par voie i.v. à des adultes en bonne santé, la diphenhydramine aurait un volume apparent de distribution de 188 à 366 L. Le volume de distribution du médicament serait plus grand chez les adultes de race asiatique (environ 480 L) que chez les adultes de race blanche. Le médicament traverse la barrière placentaire et a été retrouvé dans le lait, mais on n'a pas mesuré le volume de distribution dans le lait.

Environ 80 à 85 % de la diphenhydramine se lie aux protéines plasmatiques *in vitro*. La liaison aux protéines serait moins marquée chez les adultes en bonne santé de race asiatique et chez les adultes atteints de cirrhose du foie.

## **Métabolisme**

### **Naproxène sodique**

Le naproxène est soit métabolisé (cytochrome P450) en 6-O-desméthylnaproxène (6-DMN) et transformé en glycoconjugués, soit non métabolisé. Le naproxène n'induit pas les enzymes du métabolisme.

### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

Le métabolisme de la diphenhydramine est rapide et semble être presque complet. Après l'administration par voie orale, le médicament subit un important métabolisme de premier passage dans le foie. La diphenhydramine semble surtout être métabolisée en acide diphenylméthoxyacétique, qui peut lui-même être conjugué. Le médicament subit aussi une désalkylation, ce qui forme des dérivés *N*-déméthylés et *N,N*-didéméthylés. La diphenhydramine et ses métabolites sont principalement éliminés dans l'urine.

## **Élimination**

### **Naproxène sodique**

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.

### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

Les concentrations plasmatiques de diphenhydramine semblent baisser de façon monophasique, bien que selon certaines données pharmacocinétiques, l'élimination serait polyphasique. La demi-vie terminale de la diphenhydramine n'a pas été précisément déterminée, mais elle semblerait être de 2,4 à 9,3 heures chez les adultes en bonne santé. La demi-vie d'élimination terminale serait plus longue chez les adultes atteints de cirrhose du foie.

Après l'administration par voie orale d'une seule dose de 100 mg de diphenhydramine chez des adultes en bonne santé, environ 50 à 75 % de la dose est éliminée dans l'urine en quatre jours, presque entièrement sous forme de métabolites; la majeure partie du médicament est éliminée par voie urinaire

de 4 à 48 heures après l'administration. Seulement 1 % d'une dose unique administrée par voie orale est éliminée sous forme inchangée dans l'urine.

La clairance corporelle totale de la diphenhydramine diminue avec l'âge. Par exemple, après une dose unique de 1,25 mg/kg administrée par voie orale (sirop), la clairance corporelle totale a été de  $11,7 \pm 3,1$  mL/min/kg chez des personnes âgées, par rapport à  $49,2 \pm 22,8$  mL/min/kg chez des enfants.

La demi-vie d'élimination de la diphenhydramine augmente avec l'âge. Après une dose unique de 1,25 mg/kg de sirop de diphenhydramine, la demi-vie moyenne a été de 13,5 heures chez des personnes âgées, de 9,2 chez des jeunes adultes et de 5,4 heures chez des enfants.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Gériatrie :** 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.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conservez le produit à une température entre 20 et 25 °C (68 et 77 °F). Évitez de l'exposer à une humidité élevée et à une chaleur excessive dépassant 40 °C (104 °F).

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a pas de directives particulières.

### **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Analgésique et aide-sommeil est offert sous forme de comprimés pelliculés bleus, biconvexes et en forme de capsule. Les comprimés portent les inscriptions « 220/25 » d'un côté et « APO » de l'autre. Ils sont offerts en bouteilles de 20 et de 40 comprimés, et en boîtes de bouteilles de 20 et de 40 comprimés

Un caplet Analgésique et aide-sommeil contient 220 mg de naproxène sodique, dont 20 mg de sodium et 25 mg de chlorhydrate de diphenhydramine. Les excipients sont les suivants : Acide stéarique, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12-14 %, méthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substances pharmaceutiques

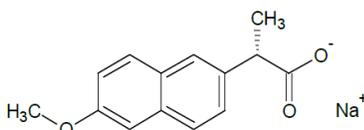
#### Naproxène sodique

Nom propre : Naproxène sodique

Nom chimique :  
 1. Acide 6-méthoxy-méthyl-2-naphtalèneacétique (sel de sodium), (-)  
 2. acétate de (-)-sodium (S)-6-méthoxy- $\alpha$ -méthyl-2-naphtalène.

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

Formule développée :



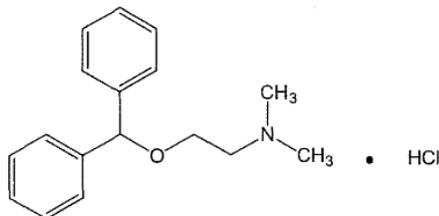
Propriétés physicochimiques : Le naproxène sodique est une poudre cristalline blanche à blanc crème; elle est soluble dans l'eau et le méthanol, peu soluble dans l'alcool, très légèrement soluble dans l'acétone et pratiquement insoluble dans le chloroforme et le toluène. Son point de fusion est d'environ 244 à 246 °C (cristallisation à partir d'acétone) et de 255 °C avec décomposition.

#### Chlorhydrate de diphenhydramine [130]

Nom propre : Chlorhydrate de diphenhydramine  
 Nom chimique : Éthanamine, 2-(diphénylméthoxy)-*N,N*-diméthyl-chlorhydrate  
 Autre nom : 2-(diphénylméthoxy)-*N,N*-diméthyléthylamine chlorhydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{17}H_{21}NO.HCl$ , 291,82 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de diphenhydramine est une poudre cristalline blanche et inodore. Très soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme; peu soluble dans l'acétone; très légèrement soluble dans le benzène et l'éther. Le point de fusion est de 166 à 170 °C (cristallisation à partir d'alcool absolu et d'éther) et de 167 à 172 °C (cristallisation à partir d'alcool isopropylique acidifié avec du chlorhydrate)

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité cliniques

Une étude de biodisponibilité comparative à permutation, à répartition aléatoire, à dose unique et à double insu a été menée auprès de volontaires masculins en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du naproxène et de la diphenhydramine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (2 comprimés à 220 mg/25 mg) d'Analgésique et aide-sommeil en comprimés à 220 mg/25 mg (Apotex Inc.) et de comprimés Aleve® Nighttime à 220 mg/25 mg (Bayer Inc.). Les résultats observés chez les 30 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Naproxène (2 x 220 mg de naproxène sodique/25 mg de chlorhydrate de diphenhydramine) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%) Moyenne	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (mcg•h/mL)	1032,10 1048,41 (17,0)	1027,52 1041,02 (15,7)	100,4	98,3 - 102,7
ASC <sub>I</sub> (mcg•h/mL)	1101,90 1126,78 (21,7)	1095,56 1114,80 (18,2)	100,6	98,2 - 103,1
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	67,36 67,85 (12,2)	68,67 69,00 (9,1)	98,1	93,9 - 102,5
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,87 (56,8)	1,57 (59,4)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	18,53 (28,4)	18,08 (14,7)		
* Comprimés d'Analgésique et aide-sommeil (naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine) à 220 mg/25 mg (Apotex Inc.)				
† Les comprimés Aleve® Nighttime (naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine) à 220 mg/25 mg (Bayer Inc.) ont été achetés au Canada.				
§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Diphénhydramine (2 x 220 mg de naproxène sodique /25 mg de chlorhydrate de diphenhydramine) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%) Moyenne	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	902,61 971,57 (40,8)	925,91 987,83 (37,8)	97,5	90,6-104,9
ASCI (ng•h/mL)	925,08 997,97 (41,5)	950,48 1016,15 (38,5)	97,3	90,4-104,8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	75,54 79,81 (36,4)	77,16 80,64 (31,1)	97,9	88,9-107,9
T <sub>max</sub> § (h)	3,44 (32,0)	3,20 (29,8)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	12,86 (20,4)	13,28 (20,7)		
* Comprimés d'Analgésique et aide-sommeil (naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine) à 220 mg/25 mg (Apotex Inc.)				
† Les comprimés Aleve® Nighttime (naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine) à 220 mg/25 mg (Bayer Inc.) ont été achetés au Canada.				
§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

### Études sur le naproxène sodique

Les comptes rendus de quatre essais 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 l'arthrose du genou. Ces essais ont démontré l'efficacité de doses de naproxène sodique de 220 et 440 mg pour le traitement de divers états douloureux extrapolés à partir du modèle de la douleur dentaire, ainsi que de la douleur arthritique.

### Études sur le chlorhydrate de diphenhydramine (DPH)

Les études publiées ont démontré que la diphenhydramine était efficace pour le soulagement de l'insomnie occasionnelle. Les essais cliniques ont aussi démontré que des doses uniques de 50 ou 150 mg de diphenhydramine produisaient des effets hypnotiques comparables à ceux de 60 mg de pentobarbital.

### Études sur l'association naproxène sodique-chlorhydrate de diphenhydramine

On a mené une étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et en groupes parallèles pour évaluer l'efficacité d'une dose unique de l'association naproxène sodique-de chlorhydrate de diphenhydramine prise par voie orale chez des sujets présentant des douleurs dentaires postopératoires

et un syndrome de la phase de sommeil avancé.

### Données démographiques et plan de l'étude

Les sujets admissibles à l'étude étaient des volontaires en bonne santé des deux sexes de 12 ans et plus qui devaient subir une extraction chirurgicale d'au moins deux troisièmes molaires, dont au moins une était une troisième molaire mandibulaire. Les patients devaient aussi signaler des douleurs postopératoires modérées ou intenses au moyen d'une échelle d'évaluation catégorique des douleurs de quatre points et avoir un score d'au moins 50 mm sur une échelle visuelle analogue d'évaluation de l'intensité des douleurs de 100 mm. Les sujets ont passé la nuit et ont été observés à l'unité de recherche clinique et devaient se coucher environ cinq heures plus tôt que d'habitude. On a administré une dose unique de l'association naproxène sodique-chlorhydrate de diphenhydramine pour en évaluer l'efficacité. Les sujets étaient généralement en bonne santé, étaient de diverses races et avaient entre 16 et 48 ans.

### Résultats des études

<b>Tableau 4 – Résumé des données démographiques de l'étude clinique pivot</b>						
<b>Étude</b>	<b>Plan de l'étude et indication</b>	<b>Durée</b>	<b>Dose (mg) Naproxène sodique + chlorhydrate de diphenhydramine et comparateurs</b>	<b>Sujets</b>	<b>Moyenne d'âge (É-T)</b>	<b>Sexe H/F</b>
<b>Buchanan 14837</b>	MC, RA, DI, DU Extraction de deux à quatre molaires	10 heures	Association naproxène sodique-chlorhydrate de diphenhydramine à 440 mg/50 mg (2 doses de 220 mg/25 mg), naproxène sodique à 440 mg (2 doses de 220 mg), DPH à 50 mg (2 doses de 25 mg)	508 sujets en bonne santé	21,3 ans (4,99)	229/279

Étude	Critères d'évaluation	Valeurs et signification statistique pour l'association naproxène sodique-chlorhydrate de diphenhydramine (A), le naproxène sodique(B) et le DPH (C)				
		Naproxène sodique + chlorhydrate de diphenhydramine	Naproxène sodique	DPH	A vs B	A vs C
<b>Buchanan 14837</b>	Réveil après l'endormissement (moyenne)	142,2	214,3	429,5	0,0002	< 0,0001
	Latence du sommeil (médiane)	25,50	25,75	41,50	NS	< 0,0001
	Durée totale du sommeil (moyenne)	427,7	355,6	143,2	0,0001	-----
	Efficacité du sommeil (moyenne)	71,3	59,3	23,9	0,0007	-----
	Qualité du sommeil (moyenne) <sup>1</sup>	2,1	1,4	1,7	< 0,0001	0,0494
	Intensité des douleurs <sup>2</sup> (moyenne des moindres carrés)	-1,2	-0,9	0,1	0,0064	< 0,0001
	Soulagement des douleurs <sup>3</sup> (moyenne)	2,4	2,0	0,6	0,0047	< 0,0001
	Évaluation subjective du soulagement des douleurs <sup>4</sup> (moyenne)	2,9	2,8	1,8	0,2734	< 0,0001
	Proportion des patients ayant pris un médicament de secours (%)	18,7	27,1	49,0	0,0053	< 0,0001

<sup>1</sup> On a évalué la qualité du sommeil au moyen d'une échelle d'évaluation globale du produit à l'étude utilisé comme aide-sommeil allant de 0 (médiocre) à 4 (excellent).

<sup>2</sup> On a évalué l'intensité des douleurs au moyen d'une échelle d'évaluation catégorique des douleurs allant de 0 (pas de douleurs) à 3 (douleurs intenses). Une valeur négative témoigne d'une réduction de l'intensité des douleurs.

<sup>3</sup> Le soulagement global des douleurs a été évalué sur une échelle allant de 0 (pas de soulagement) à 4 (soulagement total).

<sup>4</sup> Pour l'évaluation subjective de l'association naproxène sodique-chlorhydrate de diphenhydramine utilisée comme analgésique, on a utilisé une échelle d'évaluation globale du produit à l'étude utilisé comme aide-sommeil allant de 0 (médiocre) à 4 (excellent).

Le modèle de douleur dentaire, c'est-à-dire d'extraction dentaire, est reconnu comme le modèle de prédilection pour la détermination de l'efficacité analgésique. Les résultats de ce modèle sont extrapolables à d'autres états douloureux pertinents pour les médicaments en vente libre. Le modèle du syndrome de la phase de sommeil avancé perturbe divers paramètres du sommeil, en particulier ceux liés au maintien du sommeil. Par conséquent, on a montré que le modèle du syndrome de la phase de sommeil avancé était utile pour étudier les effets des médicaments sur l'insomnie passagère. L'étude pivot sur l'efficacité démontre que le traitement d'association par le naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine produit un soulagement rapide et efficace des douleurs et soulage

l'insomnie occasionnelle associée aux petites douleurs.

Les données sur l'innocuité du traitement d'association par le naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine proviennent d'essais cliniques évaluant une dose unique et des doses multiples. Au cours des essais cliniques sur le traitement d'association par le naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine, les réactions indésirables les plus courantes, qui sont survenues chez un petit pourcentage des patients, ont été les nausées, les maux de tête, les étourdissements et les vomissements. Il n'y a pas eu de différence entre le traitement d'association par le naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine, le naproxène sodique et la DPH pour ce qui est de ces réactions. Aucun des sujets inscrits aux essais cliniques n'a présenté de réactions indésirables graves, comme une hémorragie digestive ou un choc anaphylactique. Il n'y a pas eu de décès ni d'effet indésirable grave. Aucun sujet ne s'est retiré des essais en raison d'un effet indésirable.

Le traitement d'association par le naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine est globalement un analgésique et un aide-sommeil efficace qui convient au soulagement de l'insomnie occasionnelle associée aux petites douleurs.

### **Étude pivot de biodisponibilité comparative**

Une étude pharmacocinétique avec quadruple permutation portant sur une dose unique, soit deux comprimés de l'association naproxène sodique-chlorhydrate de diphenhydramine (220 mg de naproxène sodique et 25 mg de DPH), deux comprimés de naproxène sodique (220 mg de naproxène sodique) et deux comprimés de chlorhydrate de diphenhydramine, a été menée auprès de 32 volontaires à jeun et en bonne santé (15 hommes et 17 femmes). Les tableaux ci-dessous résument les données relatives sur la biodisponibilité.

Naproxène (2 comprimés de naproxène sodique à 220 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Naproxène sodique + chlorhydrate de diphenhydramine	Naproxène sodique	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (µg.h/mL)	903,4 913,2 (14,87)	900,7 909,1 (13,73)	100,30	98,7, 102,0
ASC <sub>I</sub> (µg.h/mL)	1 053 1 063 (14,76)	1 052 1 060 (13,87)	100,10	99,8, 105,2
C <sub>max</sub> (µg/mL)	73,92 74,64 (13,89)	79,53 80,41 (14,29)	92,95	87,9, 98,3
t <sub>max</sub> (médi- an) (h)	1,25 [0,33 à 3,00]	0,75 [0,50 à 3,00]		
t <sub>1/2</sub> (h)	17,02 (3,823)	16,52 (2,563)		

Diphenhydramine (2 comprimés de diphenhydramine à 25 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Naproxène sodique + chlorhydrate de diphenhydramine	DPH	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (µg.h/mL)	570,6 613,9 (38,84)	556,8 598,2 (39,03)	102,47	97,6, 107,1
ASC <sub>I</sub> (µg.h/mL)	602,4 646,5 (37,06)	589,7 636,4 (40,47)	102,15	97,1, 107,1
C <sub>max</sub> (µg/mL)	62,88 67,72 (40,06)	65,43 68,86 (32,60)	96,10	86,8, 106,4
t <sub>max</sub> (médi- an) (h)	2,5 [1,00 à 4,02]	1,75 [1,00 à 3,00]		
t <sub>1/2</sub> (h)	10,96 (2,685)	10,85 (2,474)		

Cette étude pharmacocinétique avec quadruple permutation portant sur une dose unique, soit deux comprimés de l'association naproxène sodique-chlorhydrate de diphenhydramine (220 mg de naproxène sodique et 25 mg de DPH), deux comprimés de naproxène sodique (220 mg de naproxène sodique) et deux comprimés de chlorhydrate de diphenhydramine a aussi été menée auprès de 32 volontaires nourris et en bonne santé (15 hommes et 17 femmes). Les résultats démontrent que la C<sub>max</sub> du naproxène est moindre chez les sujets nourris (c'est-à-dire que l'intervalle de confiance de 90 % ne se situe pas entre 80,0 % et 125,0 %); l'ASC n'est pas modifiée. Les tableaux ci-dessous résument les données sur la biodisponibilité correspondant à l'association naproxène sodique-chlorhydrate de diphenhydramine chez des sujets à jeun et chez des sujets nourris.

Naproxène (2 comprimés de naproxène sodique à 220 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Naproxène sodique + chlorhydrate de diphenhydramine (sujets à jeun)	Naproxène sodique + chlorhydrate de diphenhydramine (sujets nourris)	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (µg.h/mL)	903,4 913,2 (14,87)	874,2 882,4 (13,51)	96,77	95,2, 98,4
ASC <sub>I</sub> (µg.h/mL)	1 053 1 063 (14,76)	971,5 980,7 (14,15)	92,26	92,1, 97,0
C <sub>max</sub> (µg/mL)	73,92 74,64 (13,89)	59,80 60,83 (18,30)	80,90	76,1, 85,1
t <sub>max</sub> (médi- an) (h)	1,25 [0,33 à 3,00]	3,00 [0,75 à 6,00]		
t <sub>½</sub> (h)	17,02 (3,828)	16,39 (2,563)		

Diphenhydramine (2 comprimés de diphenhydramine à 25 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Naproxène sodique + chlorhydrate de diphenhydramine (sujets à jeun)	Naproxène sodique + chlorhydrate de diphenhydramine (sujets nourris)	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (µg.h/mL)	570,6 613,9 (38,84)	639,6 685,3 (38,46)	112,09	107,6, 118,1
ASC <sub>I</sub> (µg.h/mL)	602,4 646,5 (37,06)	664,7 709,5 (37,64)	110,34	108,2, 119,6
C <sub>max</sub> (µg/mL)	62,88 67,72 (40,06)	70,77 77,07 (45,39)	112,55	102,2, 125,4
t <sub>max</sub> (médi- an) (h)	2,5 [1,00 à 4,02]	2,5 [1,25 à 6,00]		
t <sub>½</sub> (h)	10,96 (2,685)	10,80 (1,883)		

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la rubrique *Mode d'action et Pharmacologie clinique*, ci-dessus.

## TOXICOLOGIE

### Naproxène sodique

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

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

Au cours d'études de toxicité subaiguë et chronique par voie orale sur l'administration de naproxène à des animaux de diverses espèces, le principal effet pathologique a été l'irritation et l'ulcération gastro-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 la fréquence 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 généralement 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 ulcérigène 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 produit aucun signe clinique ou histopathologique 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 des iris pâles chez les rats, lesquels étaient attribuables 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 observées 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 standard, 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 spermatogenèse.

### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

La DL<sub>50</sub> du chlorhydrate de diphenhydramine chez le rat est de 500 mg/kg.

Les études sur la reproduction chez des rats et des lapins recevant des doses de chlorhydrate de diphenhydramine allant jusqu'à cinq fois la dose recommandée chez l'humain n'ont pas mis en évidence d'effet néfaste sur le fœtus ni d'altération de la fertilité.

### **Tératologie**

Des études d'embryotoxicité ont révélé qu'il n'y avait pas d'anomalies du squelette ou des viscères ni de changements pathologiques dans les fœtus de rates et de lapines gravides ayant reçu des doses quotidiennes de naproxène allant jusqu'à 20 mg/kg pendant l'organogenèse et de souris ayant reçu des doses quotidiennes de naproxène de 30 à 50 mg/kg pendant l'organogenèse. 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<sup>e</sup> 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 quotidiennes de naproxène allant jusqu'à 20 mg/kg administrées à compter de la dernière partie de la gestation et jusqu'au 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 débilité 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<sup>e</sup> 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 dans un modèle rat 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 témoignait 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 rats, 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. Autre qu'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 DL<sub>50</sub> sur l'administration par voie orale d'une dose unique à des rats et des souris à peine sevrés menées en même temps que des études chez des animaux adultes ont révélé qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les valeurs obtenues chez les animaux pubères et impubères des deux espèces.

Une autre étude menée chez des souris juvéniles 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.

### **Pouvoir mutagène**

Des tests évaluant le 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.

### **Pouvoir cancérigène**

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

## RÉFÉRENCES

- Abrahams C, Levin NW. Analgesic nephropathy. *Lancet*. 23 mars 1968;1(7543):645.
- Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol*. Septembre 1969;15(2):310-30.
- Ahern M, Booth J, Loxton A, McCarthy P, Meffin P, Kevat S. Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis: is there an interaction with nonsteroidal antiinflammatory drugs? *J Rheumatol*. Septembre 1988;15(9):1356-60.
- Aiken JW. Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats: evidence that prostaglandins contribute to expulsion of fetus. *Nature*. 3 novembre 1972;240(5375):21-5.
- Ailabouni W, Eknayan G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in the elderly. A risk-benefit assessment. *Drugs Aging*. Novembre 1996;9(5):341-51.
- American Hospital Formulary Service Drug Evaluation: First Generation Antihistamines – Diphenhydramine Hydrochloride. McEvoy GK (éditeur). Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 2005:16-20.
- Anonymous. Analgesic and anti-inflammatory drugs. In Reynolds (éditeur). Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 1989; 1:25-6.
- Anzellotti P *et al*. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum*. 2011;63:850-859.
- Arnold R, Heimpel H. Aplastic anaemia after naproxen? *Lancet*. 9 février 1980;1(8163):321.
- Atta MG, Whelton A. Acute renal papillary necrosis induced by ibuprofen. *Am J Ther*. Janvier 1997;4(1):55-60.
- Baldwin AC, Stevenson SW, Dudley GA. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy after eccentric exercise in healthy older individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Août 2001;56(8):M510-3.
- Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. Février 2001;41(2):127-38.
- Bareille MP, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Liver damage and NSAIDs. *Thérapie* 2001;56:51-55.
- Barrera JE, Meyers AD, Hartford EC. Hypopharyngeal stenosis and dysphagia complicating toxic epidermal necrolysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Décembre 1998;124(12):1375-6.
- Barry M, Howe J, Back D, Breckenridge A, Brettle R, Mitchell R *et al*. The effects of indomethacin and naproxen on zidovudine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. Juillet 1993;36(1):82-5.

Becker-Cohen R, Frishberg Y. Severe reversible renal failure due to naproxen-associated acute interstitial nephritis. *Eur J Pediatr*. Mai 2001;160(5):293-5.

Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, Oderda GM. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2006;20(3):7-14.

Bosseckert H. NSAR-nebenwirkungen am dünn darm und am kolon. *Verdauungskrankheiten*. 2000; 18(4):160-165.

Boulinguez S, Cornee-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM. Analysis of the literature about drug-induced aphthous ulcers. *Ann Dermatol Venereol*. Février 2000;127(2):155-8.

Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A *et al*. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol*. Décembre 2000;143(6):1261-5.

Boyd EM. The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid. *Toxicology*. Mai 1959;1(3):229-39.

Brenna E, Sandvik AK, Kleveland PM, Waldum HL. Tykktarmsskader av ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1995; 115:1225-7.

Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB, Chinitz JL. Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 6 décembre 1979;301(23):1271-3.

Bridges AJ, Marshall JB, Diaz-Arias AA. Acute eosinophilic colitis and hypersensitivity reaction associated with naproxen therapy. *Am J Med*. Octobre 1990; 89(4):526-7.

Burns JJ, Yu TF, Dayton PG, Gutman AB, Brodie BB. Biochemical pharmacological considerations of phenylbutazone and its analogues. *Ann N Y Acad Sci*. 30 mars 1960;86:253-91.

Capone M *et al*. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45 (8):1295-30.

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*. Septembre 2001;15(9):613-8.

Chan TY. Severe asthma attacks precipitated by NSAIDs. *Ann Pharmacother*. Février 1995;29(2):199.

Chapman P. Naproxen and sudden hearing loss. *J Laryngol Otol*. Février 1982;96(2):163-6.

Chester R, Dukes M, Slater SR, Walpole AL. Delay of parturition in the rat by anti-inflammatory agents which inhibit the biosynthesis of prostaglandins. *Nature*. 3 novembre 1972;240(5375):37-8.

Chudwin DS, Strub M, Golden HE, Frey C, Richmond GW, Luskin AT. Sensitivity to non-acetylated salicylates in a patient with asthma, nasal polyps, and rheumatoid arthritis. *Ann Allergy*.

Août 1986;57(2):133-4.

Clausen E. Histological changes in rabbit kidneys induced by phenacetin and Acetylsalicylic acid. *Lancet*. 18 juillet 1964;18:123-4.

Court H, Volans GN. Poisoning after overdose with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. Printemps 1984;3(1):1-21.

Creemers MC, Chang A, Franssen MJ, Fiselier TJ, van Riel PL. Pseudoporphyria due to naproxen. A cluster of 3 cases. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(3):185-7.

Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The delay of spontaneous labor by Naproxen in the rat model. *Prostaglandins*. Juin 1973;3(6):827-37.

Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The role of estradiol 17 in the activation of the uterus during premature labor and the effect of Naproxen, an inhibitor of prostaglandin synthesis. *Prostaglandins*. Juin 1973;3(6):839-46.

Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med*. 28 octobre 2002;162(19):2204-8.

Davies NM. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacol*. Avril 1997;32(4):268-93.

Davis A, Day RO, Begg EJ. Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. *Aust N Z J Med*. Août 1986;16(4):537-46.

De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med*. 12 février 1998;338(7):446-52.

De Silva B, Banney L, Uttley W, Luqmani R, Schofield O. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Dermatol*. Novembre-décembre 2000;17(6):480-3.

DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartziek RD *et al*. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther*. Juillet-août 1995;17(4):587-601.

Drugdex. Cyclosporine. Micromex 2004. Drugdex. Lithium. Micromex 2004.

Drugdex. Naproxen. Micromex 2004.

Du Ville L, Debeuckelaere S, Reynaert H, Devis G. Pancreatitis associated with naproxen. *Am J Gastroenterol*. Mars 1993;88(3):464.

Dudley GA, Czerkawski J, Meinrod A, Gillis G, Baldwin A, Scarpone M. Efficacy of naproxen sodium for exercise-induced dysfunction muscle injury and soreness. *Clin J Sport Med*. Janvier 1997;7(1):3-10.

Ellis DJ, Brown CA, Kamm BR, Taylor LA, Yang DS, Roe RL. Effects of naproxen on bleeding time

and platelet function in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;27:247.

Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* Juillet-août 2001;15(4):371-5.

Evans JM, McGregor E, McMahon AD, McGilchrist MM, Jones MC, White G et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *QJM.* Août 1995;88(8):551-7.

Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 11 février 2002;162(3):265-70.

Fraunfelder FT, Samples JR, Fraunfelder FW. Possible optic nerve side effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol.* 1994; 13;311-6.

Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother.* Février 1992;26(2):234-7.

Fricke JR *et al.* Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. *Curr Ther Res.* 1993;54:619-27.

Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol.* 21 mars 2002;89(6A):18D-25D.

Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med.* 14 février 1994;154(3):311-6.

Gebhardt M, Wollina U. Kutane Nebenwirkungen nichsteroidaler antiphlogistika (NSAID). *Z Rheumatol.* 1995; 54:405-412.

Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther.* Mars-avril 2004;11(2):85-94.

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Editors: Joel Hardman, Lee Limbird, A.G.Goodman 10<sup>ème</sup> édition, Chapitre 27 « Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout » Auteurs : L. Jackson Roberts II et Jason D. Morrow. Pages : 687-731.

Goodwin SD, Glenn RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports. *Arch Intern Med.* Juillet 1992;152(7):1521-4.

Grattan CEH *et al.* Naproxen induced erythema nodosum. *Br Med J.* 1984; 288:114.

Grennan DM, Jolly J, Holloway LJ, Palmer DG. Vasculitis in a patient receiving naproxen. *N Z Med J*. 24 janvier 1979;89(628):48-9.

Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 1<sup>er</sup> mars 2000;151(5):488-96.

Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinet*. Mars 1990;18(3):210-9.

Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol*. Juin 1995;22(2):457-79.

Health and Welfare Canada. Regulatory Proposals Regarding Antihistamines, Nasal Decongestants and Anticholinergics In Nonprescription Cough and Cold Remedies. Direction générale de la protection de la santé. Infolettre n° 784, 1990.

Bureau de la directrice générale, Direction des aliments de Santé Canada : Politiques relatives à l'adjonction de vitamines et de minéraux aux aliments. Octobre 1999.

Santé Canada. Chapitre 3 : L'intervention nutritionnelle pour l'hépatite C. Hépatite C : Soins nutritionnels. Lignes directrices canadiennes pour les intervenants de la santé.

Santé Canada. La trousse Cœur en santé : pour aider vos patients à réduire leur risque  
Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med*. Janvier 1995;24(1):46-8.

Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 25 mai 1998;158(10):1108-12.

Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 19 février 2001;110 Suppl. 3A:20S-7S.

Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 24 juillet 2000;160(14):2093-9.

Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol*. Février 2002;55(2):157-63.

Heymann WR, Lerman JS, Luftschein S. Naproxen-induced lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. Février 1984;10(2 Pt 1):299-301.

Hitchens, J.T., Goldstein, S., Sambuca, A. & Shemano, I. *Pharmacologist*. 9:242 (1967).

Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med.* Juillet 1991;151(7):1309-13.

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.* 22 mai 1995;155(10):1049-54.

Hughes JA, Sudell W. Hemolytic anemia associated with naproxen. *Arthritis Rheum.* Août 1983;26(8):1054.

Hunt PJ, Gibbons SS. Naproxen induced thrombocytopenia: a case report. *N Z Med J.* 24 novembre 1995;108(1012):483-4.

Ivey KJ, Rooney PJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Baillieres Clin Rheumatol.* Août 1989;3(2):393-409.

Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Goodwin TJ. Naproxen-associated vasculitis. *Postgrad Med J.* Septembre 1992;68(803):766-7.

Jain A, McMahon FG, Slattery JT, Levy G. Effect of naproxen on the steady-state serum concentration and anticoagulant activity of warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* Janvier 1979;25(1):61-6.

Jamali F, Stevens DR. Naproxen excretion in milk and its uptake by the infant. *Drug Intell Clin Pharm.* Décembre 1983;17(12):910-1.

Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med.* 13 mars 2000;160(5):610-9.

Jiang HK, Chang DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. *Clin Rheumatol.* 1999;18(4):339-45.

Johnson AG, Seidemann P, Day RO. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update. *Int J Clin Pharmacol Ther.* Octobre 1994;32(10):509-32.

Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging.* Janvier 1998;12(1):17-27.

Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf.* Novembre 1997;17(5):277-89.

Julou L, Ducrot R, Fournel J, Ganter P, Populaire P, Durel J, Myon J, Pascal S, Pasquet J. [Toxicologic study of methiazinic acid (16091 R.P)] *Arzneimittelforschung.* Août 1969;19(8):1207-14. French.

Kahn LH, Chen M, Eaton R. Over-the-counter naproxen sodium and esophageal injury. *Ann Intern Med.* 15 juin 1997;126(12):1006.

Källén, B. Maternal Drug Use and Infant Cleft Lip/Palate With Special Reference to Corticoids. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2003;40,(6): 624-628.

Kiersch TA, Halladay SC, Hormel PC. A single-dose, double-blind comparison of naproxen sodium, acetaminophen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther*. Mai-juin 1994;16(3):394-404.

Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther*. Septembre-octobre 1993;15(5):845-54.

Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril*. Mai 1987;47(5):773-7.

Klassen DK, Jane LH, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nicardipine. *Am J Hypertens*. Février 1995;8(2):146-53.

Kovacevic L, Bernstein J, Valentini RP, Imam A, Gupta N, Mattoo TK. Renal papillary necrosis induced by naproxen. *Pediatr Nephrol*. Août 2003;18(8):826-9.

Kulling PE, Backman EA, Skagius AS, Beckman EA. Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(2):173-7.

Levin GM, Grum C, Eisele G. Effect of over-the-counter dosages of naproxen sodium and acetaminophen on plasma lithium concentrations in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. Juin 1998;18(3):237-40.

Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Nessel L *et al*. Risk of Serious Upper Gastrointestinal Toxicity With Over-the-Counter Nonaspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. Décembre 2005;129(6):1865-1874.

Lewis RV. Severe asthma after naproxen. *Lancet*. 30 mai 1987;1(8544):1270.

Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 16 août 2003;327(7411):368.

Londino AV Jr, Wolf GL, Calabro JJ, Perrone SJ. Naproxen and pneumonitis. *JAMA*. 12 octobre 1984;252(14):1853.

Maerker JM, Harm A, Foeldvari I, Hoyer PH. Naproxeninduzierte Pseudoporphyrie. *Hautarzt*. 2001;52:1026-1029.

Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Saf*. Juillet 1996;15(1):64-71.

McKinnon BJ, Lassen LF. Naproxen-associated sudden sensorineural hearing loss. *Mil Med*. Novembre 1998;163(11):792-3.

McMahon AD, Evans JM, MacDonald TM. Hypersensitivity reactions associated with exposure to

- naproxen and ibuprofen: a cohort study. *J Clin Epidemiol*. Décembre 2001;54(12):1271-4.
- McNeil P, MacKenzie I, Manoharan A. Naproxen-associated aplastic anaemia. *Med J Aust*. 7 juillet 1986;145(1):53-5.
- Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, Movig KL, van de Laar MA. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, *ex vivo*, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:365-71.
- 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)*. Août 2000;39(8):880-2.
- Merck Index, Fourteenth Edition, 2006. Methotrexate Drugdex Micromex 2004.
- Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2002;25(5):345-72.
- Mordes JP, Johnson MW, Soter NA. Possible naproxen-associated vasculitis. *Arch Intern Med*. Juillet 1980;140(7):985.
- Nadell J, Bruno J, Varady J, Segre EJ. Effect of naproxen and of aspirin on bleeding time and platelet aggregation. *J Clin Pharmacol*. Avril 1974;14(4):176-82.
- Nicastro NJ. Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol*. Décembre 1989;21(12):447-50.
- Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 3 février 2001;322(7281):266-70.
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions2. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 3 mai 1986;292(6529):1190-1.
- Nygaard N, Starkebaum G. Naproxen and agranulocytosis. *JAMA*. 3 avril 1987;257(13):1732.
- Ogawa H, Kurashima K, Namura M, Kanaya H, Kawamura Y, Ohka T *et al*. Pulmonary infiltrates with eosinophilia due to naproxen. *Jpn J Med*. Janvier-février 1991;30(1):32-4.
- Oldenhof J *et. al*. Effect of maximum OTC doses of naproxen sodium or acetaminophen on low-dose aspirin inhibition of serum thromboxane B2. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1497-504.
- Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(3):135-9.
- Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly

patients: an under recognized public health problem. *Arch Intern Med.* 27 mars 2000;160(6):777-84.

Pai S, Marinkovich MP. Epidermolysis bullosa: new and emerging trends. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(6):371-80.

Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davi G, Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation.* 1985;72:1177-84.

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.* 25 novembre 1996;156(21):2433-9.

Perez-Gutthann S, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacotherapy.* Juillet 1999;19(7):854-9.

Petersen B, Brune K, Burkhard Hinz E. Naproxen sodium, for the treatment of mild to moderate pain: experience in medical and pharmaceutical practice. *DAZ.* 2002;18:271-275.

Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1<sup>er</sup> mai 1991;114(9):735-40.

Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol.* Février 1992;21(1):60-5.

Pullar T, Capell HA. Interaction between oral anti-coagulant drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a review. *Scott Med J.* Janvier 1983;28(1):42-7.

Ragheb M, Powell AL. Lithium interaction with sulindac and naproxen. *J Clin Psychopharmacol.* Juin 1986;6(3):150-4.

Ravi S, Keat AC, Keat EC. Colitis caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J.* Août 1986;62(730):773-6.

Renschler H, Schaeffer A, Tholan H, Voegtli J. [Genesis of interstitial nephritis.] *Schweiz Med Wochenschr.* 1<sup>er</sup> septembre 1956;86(35):978-81.

Roe RL, Ellis DJ, Bruno JJ. Effect of naproxen on platelet function in male and female subjects. *Clin Res.* 1980;28:322a.

Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T *et al.* Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 14 décembre 1995;333(24):1600-7.

Runkel R, Chaplin M, Boost G, Segre E, Forchielli E. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. *J Pharm Sci.* Mai 1972;61(5):703-8.

Runkel R, Chaplin MD, Sevelius H, Ortega E, Segre E. Pharmacokinetics of naproxen overdoses. *Clin Pharmacol Ther.* Septembre 1976;20(3):269-77.

Runkel R, Mroszczak E, Chaplin M, Sevelius H, Segre E. Naproxen-probenecid interaction. *Clin Pharmacol Ther.* Décembre 1978;24(6):706-13.

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.* 4 janvier 2001;344(1):3-10.

Saker BM, Kincaid-Smith P. Papillary necrosis in experimental analgesic nephropathy. *Br Med J.* 18 janvier 1969;1(5637):161-2.

Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol.* Mars 1995;35(3):209-19.

Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2000;19(3):242-4.

Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* Juillet 2004;31(7):1373-83.

Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug Interactions. *Drugs.* 2002;62(10):1481-502.

Seaton RA, France AJ. Recurrent aseptic meningitis following non-steroidal anti-inflammatory drugs--a reminder. *Postgrad Med J.* Décembre 1999;75(890):771-2.

Segre EJ. Naproxen sodium (Anaprox): pharmacology, pharmacokinetics and drug interactions. *J Reprod Med.* Octobre 1980;25(4 Suppl):222-5.

Sevelius H, Runkel R, Segre E, Bloomfield SS. Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects. *Br J Clin Pharmacol.* Septembre 1980;10(3):259-63.

Sheehan NJ. Pulmonary infiltrates and eosinophilia associated with naproxen. *Br J Rheumatol.* Août 1985;24(3):302-3.

Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med.* 26 juillet 1993;153(14):1665-70.

Simon LS, Basch CM, Young DY, Robinson DR. Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. *Br J Rheumatol.* Mars 1992;31(3):163-8.

Singh RR, Malaviya AN, Pandey JN, Guleria JS. Fatal interaction between methotrexate and naproxen.

Lancet. 1986 Jun 14;1(8494):1390.

Slattery JT, Levy G, Jain A, McMahon FG. Effect of naproxen on the kinetics of elimination and anticoagulant activity of a single dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* Janvier 1979;25(1):51-60.

Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol.* Mai 1996;35(5):458-62.

Spence JD. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the blood-pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine. *J Hypertens.* Janvier 1996;14(1):145.

Stewart CF, Fleming RA, Arkin CR, Evans WE. Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* Avril 1990;47(4):540-6.

Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf.* 2002;25(8):545-51.

Strom BL, Schinnar R, Bilker WB, Feldman H, Farrar JT, Carson JL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med.* 8 au 22 décembre 1997;157(22):2626-31.

Sylvia LM, Forlenza SW, Brocavich JM. Aseptic meningitis associated with naproxen. *Drug Intell Clin Pharm.* Mai 1988;22(5):399-401.

Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G, Pieton R. Asthmatic attacks induced in aspirin-sensitive patients by diclofenac and naproxen. *Br Med J.* 23 juillet 1977;2(6081):231-2.

Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* Novembre 1977;60(5):276-84.

Szmyd L Jr, Perry HD. Keratopathy associated with the use of naproxen. *Am J Ophthalmol.* 15 mai 1985;99(5):598.

Todd PA, Clissold SP. Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs.* Juillet 1990;40(1):91-137.

Tomlinson RV, Ringold HJ. Relationship between inhibition of prostaglandin synthesis and drug efficacy: support for the current theory on mode of action of aspirin-like drugs. *Biochem Biophys Res Commun.* 31 janvier 1972;46(2):552-9.

Thompson MICROMEDIX. Diphenhydramine: USP DI DRUGDEX Evaluations [2005: www.thomsonhc.com/hcs](http://www.thomsonhc.com/hcs).

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*. Décembre 1996;55(12):936.

Vale JA, Meredith TJ. Acute poisoning due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical features and management. *Med Toxicol*. Janvier-février 1986;1(1):12-31.

van Puijenbroek EP, Egberts AC, Heerdink ER, Leufkens HG. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. Décembre 2000;56(9-10):733-8.

van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboom RH, Leufkens HG. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother*. Janvier 2002;36(1):24-9.

Veal GJ, Back DJ. Metabolism of Zidovudine. *Gen Pharmacol*. Novembre 1995;26(7):1469-75.

Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. Février 1997;40(2):201-8.

Weber SS, Bankhurst AD, Mroszczak E, Ding TL. Effect of Mylanta on naproxen bioavailability. *Ther Drug Monit*. 1981;3(1):75-83.

Weitz JI. Blood Coagulations and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Lawrence L Brunton. 12th ed. McGraw Hill. New York. 2011.

Weksler BB, Lehany AM. Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. *DICP*. Novembre 1991;25(11):1183-4.

Whiting B, Williams RL, Lorenzi M, Varady JC, Robins DS. Effect of naproxen on glucose metabolism and tolbutamide kinetics and dynamics in maturity onset diabetics. *Br J Clin Pharmacol*. Mars 1981;11(3):295-302.

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*. Octobre 1966;154(1):161-75.

Woodard, G., Post, K.F., Cockerell, K.O. & Cronin, M.T.I., *Toxic. Appl. Pharmacol*. 7:503 (1965).

Wright MS. Drug-induced hemolytic anemias: increasing complications to therapeutic interventions. *Clin Lab Sci*. Mars-avril 1999;12(2):115-8.

Monographie de produit – ALEVE® Nuit (comprimés à 220 mg de naproxène sodique et à 25 mg de chlorhydrate de diphenhydramine), Bayer Inc., Numéro de contrôle : 219322, Date de révision : 8 mars 2019.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

#### **Analgésique et aide-sommeil**

Comprimés à 220 mg de naproxène sodique et à 25 mg de chlorhydrate de diphenhydramine

**Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'Analgésique et aide-sommeil et est destiné tout particulièrement aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur Analgésique et aide-sommeil. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.**

### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

#### **Emploi du médicament**

Vous pouvez faire confiance à Analgésique et aide-sommeil pour soulager rapidement et efficacement la douleur nocturne mineure et occasionnelle et l'insomnie qui y est associée et qui est causée par ce qui suit : douleur articulaire et musculaire, mal de dos, mal de tête, mal de dents, migraine, extractions dentaires, inflammation et arthrite. Le produit vous aide à vous endormir et à rester endormi.

Ne prenez ce produit qu'en cas d'insomnie à court terme causée par la douleur. Si ce n'est pas le cas, n'en prenez pas.

#### **Effet du médicament**

Analgésique et aide-sommeil est un analgésique et un aide-sommeil.

Le naproxène sodique soulage la douleur et vous aide à vous endormir, tandis que le chlorhydrate de diphenhydramine vous aide à rester endormi.

#### **Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament**

Ne prenez pas Analgésique et aide-sommeil si :

- la douleur ne vous empêche pas de dormir
- vous éprouvez de l'insomnie, mais aucune douleur
- vous êtes allergique au naproxène, au naproxène sodique, au chlorhydrate de diphenhydramine ou à un ingrédient du produit
- vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres salicylés ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- vous avez un ulcère gastro-duodéal actif, des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie gastro-intestinale active
- vous avez une maladie intestinale inflammatoire
- vous avez une maladie du foie (évolutive ou grave)
- vous avez une maladie du rein (grave ou qui s'aggrave)
- vous subirez sous peu ou venez de subir une intervention chirurgicale cardiaque
- vous êtes au troisième trimestre d'une grossesse, car ce produit peut causer des problèmes chez l'enfant à naître

ou des complications pendant l'accouchement

- vous n'avez pas le temps de prendre une nuit complète de sommeil
- vous êtes une personne âgée, car ce médicament peut causer de l'excitation plutôt que de la sédation
- vous prenez un autre produit contenant de la diphenhydramine, même un produit pour usage cutané

#### **Ingrédients médicinaux**

Naproxène sodique, 220 mg

Chlorhydrate de diphenhydramine, 25 mg

#### **Ingrédients non médicinaux importants**

Acide stéarique, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12-14 %, méthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

#### **Forme posologique**

Chaque caplet contient 220 mg de naproxène sodique et 25 mg de chlorhydrate de diphenhydramine.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Le produit provoque de la somnolence; ne consommez pas d'alcool, ne prenez pas le volant et ne faites pas fonctionner de machines. Pour usage nocturne.**

**AVANT de prendre Analgésique et aide-sommeil, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous présentez ou avez déjà présenté :**

- de l'asthme ou une maladie respiratoire semblable, comme de l'emphysème ou une bronchite chronique
- du diabète
- des polypes nasaux
- des démangeaisons de la peau et une urticaire
- des antécédents de maladie gastro-intestinale
- une tension artérielle élevée ou une maladie du cœur
- un trouble de la coagulation sanguine
- une maladie du cœur/une insuffisance cardiaque
- des difficultés à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate (augmentation du volume de la prostate)
- un glaucome
- tout autre trouble grave
- de l'insomnie en raison de douleurs légères à modérées persistant continuellement plus de 5 jours

**OU si vous :**

- essayez de concevoir un enfant
- êtes au premier ou au deuxième trimestre d'une grossesse
- allaitez
- êtes âgé de 65 ans ou plus
- prenez des sédatifs ou des tranquillisants
- prenez tout autre médicament

**Lorsque vous utilisez ce produit :**

- Le risque de crise cardiaque ou d'AVC pourrait augmenter si le médicament est pris à une dose supérieure ou pendant une période plus longue que

- celles recommandées.
- Évitez de boire de l'alcool.

**Cessez l'utilisation du produit et consultez un médecin si :**

- vous présentez une fièvre qui dure plus de 3 jours
- la douleur ou l'insomnie durent plus de 5 jours ou si les symptômes changent
- les symptômes s'aggravent ou de nouveaux symptômes apparaissent

L'insomnie peut être un symptôme d'un grave trouble médical sous-jacent autre que la douleur.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

**Ne prenez pas ce produit si vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) à des fins préventives sans d'abord en parler à votre médecin ou à un pharmacien. Le naproxène sodique peut nuire aux effets préventifs de l'AAS.**

**AVANT de prendre Analgésique et aide-sommeil, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous prenez un autre médicament, surtout les suivants (la liste n'est PAS complète) :**

- anticoagulants (médicaments qui réduisent la coagulation sanguine)
- antihypertenseurs pour le cœur (dont des inhibiteurs de l'ECA et des bêta-bloquants)
- antihistaminiques, tranquillisants, alcool ou autre médicament sédatif
- diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau)
- cyclosporine
- glucocorticoïdes
- lithium
- méthotrexate
- faible dose d'AAS en traitement préventif quotidien supervisé par un médecin (p. ex. ASPIRIN® à 81 mg)
- AINS ou autres analgésiques (p. ex. ibuprofène, acétaminophène).

La prise d'Analgésique et aide-sommeil avec un repas pourrait en retarder légèrement l'absorption.

**UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT**

**Dose habituelle**

Adultes et enfants de 12 ans et plus : Prendre 2 caplets au coucher. Ne pas prendre plus de 2 caplets par période de 24 heures. Prendre le médicament avec un grand verre d'eau. Le risque de crise cardiaque ou d'AVC pourrait augmenter si le médicament est pris à une dose supérieure ou pendant une période plus longue que celles recommandées.

**Surdosage**

Si vous croyez avoir pris trop d'Analgésique et aide-sommeil, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous

ne présentez pas de symptômes.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, Analgésique et aide-sommeil peut parfois avoir des effets secondaires indésirables. Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de brûlures d'estomac, de nausées, de vomissements, de tintement ou de bourdonnement d'oreilles, de ballonnement, de rougeur ou d'enflure de la région endolorie, de sensation d'étouffement, de diarrhée ou de constipation.

*Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par Analgésique et aide-sommeil, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.*

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE**

**Alerte aux allergies** Le naproxène sodique peut causer une grave réaction allergique, en particulier chez les personnes allergiques à l'AAS. Les symptômes peuvent comprendre de l'urticaire, une enflure des yeux et de la bouche, une respiration sifflante, un choc, une rougeur de la peau, des cloques et une éruption cutanée.

Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux urgents SANS TARDER en cas de difficulté respiratoire, d'enflure du visage, de rougeur de la peau, de choc, d'urticaire, d'éruptions cutanées ou de démangeaisons.

**Ce produit peut causer des saignements gastriques.** Les symptômes possibles peuvent comprendre : sensation de faiblesse, vomissement de sang, selles noires ou sanglantes. Le risque de saignement gastrique est plus élevé si vous :

- êtes âgé de 60 ans ou plus
- avez des antécédents d'ulcères gastriques ou de saignement
- prenez des anticoagulants ou des stéroïdes
- prenez 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 durant la prise de ce médicament.

Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de selles noires, de sensation de faiblesse, de douleur abdominale grave qui ne s'améliore pas, de vomissement de sang, 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 n'utilisez pas de machines.

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

- **ATTENTION :** Cet emballage renferme assez de

médicament pour causer des effets nocifs graves chez les enfants.

**Gardez le médicament hors de la portée des enfants.**

Conservez le produit à une température entre 20 et 25 °C (68 et 77 °F). Évitez de l'exposer à une humidité élevée et à une chaleur excessive dépassant 40 °C (104 °F).

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- En visitant le site Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) – cette page Web contient des renseignements sur la façon de signaler les effets indésirables en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur Analgésique et aide-sommeil :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Obtenez la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour le consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 30 septembre 2020