

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉ AUX PATIENTS

Pr APO-NAPRO-NA

Pr APO-NAPRO-NA DS

Comprimés de naproxène sodique

Comprimés, 275 mg et 550 mg, voie orale

USP

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date d'homologation initiale :
31 décembre 1989
Date de révision :
17 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 260918

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	[2022-08]
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	[2022-08]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Grossesse	[2022-08]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie	[2022-08]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	[2022-08]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	[2022-08]

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	18

7.1.1	Femmes enceintes.....	18
7.1.2	Femmes qui allaitent.....	19
7.1.3	Enfants.....	19
7.1.4	Personnes âgées.....	19
8	EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1	Aperçu des effets indésirables	20
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	20
8.3	Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques	21
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.3	Interactions médicament-comportement	23
9.4	Interactions médicament-médicament	24
9.5	Interactions médicament-aliment	29
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	30
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire	30
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
10.1	Mode d'action	30
10.2	Pharmacodynamie	30
10.3	Pharmacocinétique	32
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	34
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	35
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	35
14	ESSAIS CLINIQUES	35
14.3	Études de biodisponibilité comparative	35
15	MICROBIOLOGIE	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	36
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	39
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS (naproxène sodique) sont indiqués pour :

- le soulagement de la douleur légère à modérée accompagnée d'une inflammation dans des affections comme un traumatisme musculo-squelettique et une extraction post-dentaire;
- le soulagement de la douleur associée aux crampes post-partum et à la dysménorrhée.

Pour les patients présentant un risque accru d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS l'utilisation des AINS doivent d'abord être envisagées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'utilisation d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS doit se limiter à la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible afin de minimiser le risque d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, en tant qu'AINS, ne traitent PAS la maladie clinique ni n'empêchent sa progression.

APO-NAPRO-NA et APO-NAPRO-NA DS, en tant qu'AINS, soulagent uniquement les symptômes et réduisent l'inflammation tant que le patient continue à les prendre.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : l'utilisation d'APO-NAPRO-NA et d'APO-NAPRO-NA DS est contre-indiquée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans puisqu'APO-NAPRO-NA et APO-NAPRO-NA DS n'ont pas été étudiés chez des sujets de moins de 18 ans. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise semblent indiquer que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Dans le contexte périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que le naproxène sodique n'ait PAS été étudié dans cette population de patients, un AINS

inhibiteur sélectif de la COX-2 étudié dans un tel contexte a entraîné une incidence accrue d'événements cardiovasculaires/thrombo-emboliques, d'infections profondes de la plaie opératoire et de complications de la plaie sternale.

- Durant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et d'une parturition prolongée.
- Chez les femmes qui allaitent, en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités.
- Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Chez les patients ayant des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces personnes. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus sont exposées à un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir présenté aucun effet indésirable. Il est important de se rappeler qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Chez les patients ayant un ulcère gastrique/duodéal/peptique actif, un saignement gastro-intestinal actif.
- Chez les patients présentant des saignements cérébrovasculaires ou d'autres troubles de saignement.
- Chez les patients ayant une maladie intestinale inflammatoire.
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave ou une maladie active du foie.
- Chez les patients ayant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou une maladie rénale qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être faire l'objet d'une surveillance) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Chez les patients présentant une hyperkaliémie connue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car APO-NAPRO-NA et APO-NAPRO-NA DS n'ont pas été étudiés chez les sujets de moins de 18 ans.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Risque d'événements cardiovasculaires (CV) indésirables : Cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (de classes II à IV selon la NYHA) :**

APO-NAPRO-NA et APO-NAPRO-NA DS sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque plus important.

Il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS à un patient atteint de maladie cardiaque ischémique (y compris, mais SANS s'y limiter, infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine), de maladie cérébrovasculaire (y compris, mais SANS s'y limiter, accident vasculaire cérébral, accidents ischémiques transitoires ou amaurose fugace) ou d'insuffisance cardiaque congestive (de classes II à IV selon la NYHA).

L'utilisation d'AINS, comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'augmentation de la tension artérielle ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive.

Les essais cliniques randomisés portant sur le naproxène sodique n'ont pas été conçus pour déceler des différences entre les événements cardiovasculaires dans un contexte chronique. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

- **Risque d'événements indésirables gastro-intestinaux (GI) :**

L'utilisation d'AINS, comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, est associée à une incidence accrue d'événements gastro-intestinaux indésirables (comme une ulcération, des saignements, une perforation et une obstruction du tractus gastro-intestinal inférieur et supérieur). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

- **Risque pendant la grossesse :**

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse. L'utilisation d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS à environ 20 semaines de grossesse ou plus tard peut causer une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et à une insuffisance rénale néonatale (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). L'utilisation d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS est contre-indiquée

pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du risque d'inertie utérine (parturition prolongée). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'utilisation d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS doit être limitée à la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible (voir [1 INDICATIONS](#)). Pour toutes les indications, le traitement doit être instauré à la plus faible dose.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Adultes :

La dose initiale recommandée d'APO-NAPRO-NA (naproxène sodique) pour les adultes est de deux comprimés à 275 mg, suivis d'un comprimé à 275 mg toutes les 6 à 8 heures, au besoin. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 5 comprimés (1 375 mg). Il est également possible d'administrer un comprimé APO-NAPRO-NA DS (naproxène sodique à 550 mg) deux fois par jour.

4.4 Administration

APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS doivent être avalés avec de la nourriture ou du lait.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, le patient doit sauter la dose oubliée et continuer avec la prochaine dose prévue. Le patient doit être avisé de ne pas prendre 2 doses en même temps.

5 SURDOSAGE

Les signes et symptômes fréquemment observés en cas de surdose sont les suivants : somnolence, étourdissements, désorientation, indigestion, douleurs épigastriques, gêne abdominale, nausées, vomissements, perturbations transitoires de la fonction hépatique, hypoprothrombinémie, dysfonction rénale, acidose métabolique et apnée. Étant donné qu'APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS peuvent être absorbés rapidement, on doit s'attendre à observer des taux sanguins élevés et précoces. Quelques patients ont présenté des convulsions, mais il n'est pas clair si celles-ci étaient associées au naproxène.

Des saignements gastro-intestinaux peuvent survenir. La prise d'un AINS peut également entraîner, quoique rarement, de l'hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire et le coma.

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

À la suite d'une surdose d'AINS, il faut offrir au patient des soins symptomatiques et un traitement de soutien. Il n'y a aucun antidote spécifique. Chez les patients présentant des symptômes de surdose dans les 4 heures suivant l'ingestion ou à la suite d'une surdose importante, la prévention de toute absorption supplémentaire (p. ex. à l'aide de charbon activé) pourrait être indiquée. La diurèse forcée, l'alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémo perfusion risquent de ne pas être utiles en raison de la forte liaison du naproxène aux protéines.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie Administration	Forme pharmaceutique/concentration/co	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés (275 mg et 550 mg)	Acide stéarique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dextrans, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12-14 % (bleu n° 2), polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-NAPRO-NA (naproxène sodique à 275 mg) est offert en comprimés pelliculés bleus, ovales et biconvexes, contenant 275 mg de naproxène sodique. Chaque comprimé porte l'inscription « APO-275 » sur un côté, mais pas d'inscription sur l'autre. APO-NAPRO-NA à 275 mg est offert en bouteilles de 100 et 500 comprimés.

APO-NAPRO-NA DS (naproxène sodique à 550 mg) est offert en comprimés pelliculés bleus, ovales et biconvexes, contenant 500 mg de naproxène sodique. Chaque comprimé porte l'inscription « APO-550 » sur un côté, mais pas d'inscription sur l'autre. APO-NAPRO-NA DS à 550 mg est offert en bouteilles de 100 et 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires. Il faut donc prendre des précautions particulières lorsqu'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Comme pour les autres AINS, il faut être prudent dans le cas du traitement des patients âgés, car ils sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, d'autres traitements qui ne font pas appel à des AINS doivent être envisagés.

L'utilisation d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS avec d'autres AINS n'est PAS recommandée (à l'exception d'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire), étant donné l'absence de données probantes démontrant des avantages synergiques et le risque d'effets indésirables additifs. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS (naproxène sodique) ne doivent pas être utilisés en concomitance avec d'autres médicaments contenant du naproxène, car ils circulent dans le plasma sous forme d'anion naproxène.

Cancérogénicité et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardiovasculaire

APO-NAPRO-NA et APO-NAPRO-NA DS sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque plus important.

Il convient de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie cérébrovasculaire ou de maladie rénale, comme l'un de ceux mentionnés ci-après (cette liste n'est PAS exhaustive) :

- Hypertension
- Dyslipidémie/hyperlipidémie
- Diabète
- Insuffisance cardiaque congestive (de classe I selon la NYHA)
- Coronaropathie (athérosclérose)
- Maladie artérielle périphérique

- **Tabagisme**
- **Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s**

L'utilisation d'AINS, comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, peut mener à l'apparition d'une hypertension ou à l'aggravation d'une hypertension préexistante, ce qui dans les deux cas peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires, comme il est décrit ci-dessus. La tension artérielle doit donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d'interrompre le traitement par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS en cas d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension lorsqu'on utilise ces produits.

L'utilisation d'AINS, comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, peut induire une rétention liquidienne et un œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive par un mécanisme à médiation rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Chez les patients présentant un risque élevé d'événement CV indésirable, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS l'utilisation d'AINS doivent d'abord être envisagées. **Pour réduire au minimum le risque d'événement CV indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe aucune étude spécifique concernant les effets sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients qui présentent des troubles de la vue ou d'autres effets sur le système nerveux central pendant le traitement devraient s'abstenir de ce type d'activités.

La consommation concomitante d'alcool avec un AINS peut augmenter le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux, notamment l'ulcération et l'hémorragie.

Endocrinologie et métabolisme

Corticostéroïdes :

APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS (naproxène sodique) ne sont PAS des substituts des corticostéroïdes. Ils ne traitent PAS l'insuffisance corticostéroïdienne. L'arrêt brusque d'un traitement par des corticostéroïdes peut provoquer l'exacerbation d'une maladie sensible à l'action des corticostéroïdes. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, le traitement doit être réduit progressivement si on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Appareil gastro-intestinal

Des effets graves liés à la toxicité et touchant l'appareil GI (parfois mortels), comme une ulcération, une inflammation, des saignements gastro-intestinaux, une perforation et une obstruction du tractus gastro-intestinal inférieur et supérieur peuvent se produire à tout moment, avec ou sans symptômes avant-coureurs chez les patients traités par des AINS,

comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS. Des problèmes mineurs touchant le tractus GI supérieur (comme une dyspepsie) surviennent couramment et en tout temps. Les fournisseurs de soins de santé doivent surveiller étroitement les patients traités par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas d'ulcération ni de saignements, même s'ils n'ont jamais eu de symptômes liés au tractus GI auparavant. La plupart des déclarations spontanées d'événements GI mortels concernent des patients âgés ou affaiblis. Il faut donc prendre des précautions particulières lorsqu'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque d'événement GI indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Chez les patients à risque élevé, d'autres traitements qui ne font pas appel à des AINS doivent être envisagés. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Les patients doivent être informés des signes ou des symptômes de toxicité GI grave. Ils doivent être avisés qu'il leur faut cesser de prendre APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS et obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils présentent de tels symptômes. L'utilité d'une surveillance périodique en laboratoire n'a PAS été démontrée et n'a pas été adéquatement évaluée. La plupart des patients qui présentent un événement indésirable grave lié au tractus GI supérieur lors d'un traitement par des AINS n'ont aucun symptôme. Les ulcères du tractus GI supérieur, les saignements abondants ou les perforations causées par les AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois, et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Ces tendances se poursuivent et accroissent ainsi la probabilité d'un événement GI grave à un moment quelconque du traitement. Même un traitement à court terme comporte des risques.

Il convient de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal/duodéal ou de saignement gastro-intestinal, car lorsqu'elles prennent des AINS, ces personnes présentent un risque de saignement GI plus de 10 fois supérieur à celui encouru par les personnes ne présentant ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et de saignement GI, on peut citer les suivants : une infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, un traitement prolongé par des AINS, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général ou un traitement concomitant par n'importe lequel des produits suivants :

- Anticoagulants (p. ex. warfarine)
- Antiplaquettaires (p. ex. AAS, clopidogrel)
- Corticostéroïdes oraux (p. ex. prednisone)
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à une hématurie ou à une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître

à tout moment après le début du traitement par un AINS. Si de tels symptômes se manifestent et en l'absence d'une autre explication, interrompre le traitement par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS afin de vérifier si les symptômes disparaissent. Cette mesure doit être prise avant d'effectuer des analyses urologiques ou d'instaurer des traitements.

Hématologie

Les AINS inhibant la biosynthèse des prostaglandines interfèrent à des degrés variables avec la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui une telle action pourrait avoir des conséquences néfastes (comme ceux recevant des anticoagulants ou ceux souffrant d'hémophilie ou de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS.

Anticoagulants :

De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de saignement. L'administration concomitante d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Même avec une surveillance thérapeutique du RIN, une augmentation des saignements peut survenir.

Effets antiplaquettaires :

Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire. De plus, il a été démontré qu'ils prolongeaient le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement moindre ou de plus courte durée et il est réversible.

L'efficacité d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS et d'autres AINS, en tant qu'antiplaquettaires, n'a pas été démontrée. Ils ne doivent PAS être utilisés comme substitut de l'AAS ou d'autres antiplaquettaires en prophylaxie des maladies thrombo-emboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex. l'AAS) ne doivent PAS être interrompus. Certaines données probantes indiquent que l'utilisation des AINS avec l'AAS peut sensiblement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

L'administration concomitante d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS et d'AAS à faible dose augmente le risque d'ulcération GI et de complications associées.

Dyscrasies sanguines :

Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage d'AINS sont rares, mais peuvent se produire et avoir des conséquences graves.

Une anémie est parfois observée chez les patients recevant des AINS, y compris APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS. Cela peut être due à une rétention liquidienne, à une perte de

sang dans l'appareil GI ou à un effet sur l'érythropoïèse décrit de façon incomplète. Les patients recevant un traitement à long terme par des AINS, dont APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, doivent faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématocrite s'ils manifestent un quelconque signe ou symptôme d'anémie ou de perte de sang.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme pour les autres AINS, une augmentation à la limite de la normale des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase [AST], alanine aminotransférase [ALT], phosphatase alcaline) peut se produire chez jusqu'à 15 % des patients. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent évoluer, demeurer pratiquement inchangées ou être transitoires.

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

Si un patient présente des symptômes ou des signes évoquant une dysfonction hépatique, ou si un test de la fonction hépatique révèle des résultats anormaux, il convient de l'examiner afin de surveiller les signes d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement par ce médicament. Des réactions hépatiques graves (notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, de nécrose du foie et d'insuffisance hépatique), dont certaines à l'issue fatale, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les résultats des tests de la fonction hépatique continuent d'être anormaux ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie du foie apparaissent (p. ex. ictère) ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie, manifestations associées à une éruption cutanée).

Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une dysfonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

Système immunitaire

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Infection – Méningite aseptique](#).

Infection

APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, tout comme les autres AINS, peuvent masquer les signes et les symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique : dans de rares cas, les symptômes d'une méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec l'emploi de certains AINS. Les patients atteints de

maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposés à la maladie. Le fournisseur de soins de santé doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance à l'égard de l'apparition d'une telle complication.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Appareil cardiovasculaire : chez les patients recevant un traitement à long terme par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, il faut vérifier régulièrement la tension artérielle et réaliser périodiquement des examens ophtalmologiques. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Hématologie : il y a lieu de vérifier le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, la numération érythrocytaire, la leucocytémie et la numération plaquettaire chez les patients recevant un traitement à long terme par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS. De plus, un traitement concomitant par la warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de lithium lors de l'arrêt ou de l'instauration d'un traitement par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Fonction hépatique : il faut surveiller régulièrement les concentrations sériques de transaminases et de bilirubine pendant le traitement par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Fonction rénale : le taux de créatinine sérique, la clairance de la créatine et le taux sérique d'urée doivent être vérifiés lors d'un traitement par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS. Il faut surveiller périodiquement les électrolytes, y compris le potassium sérique. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Grossesse : si APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS sont administrés du milieu (environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre, on recommande de surveiller étroitement les femmes enceintes sous APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS pour vérifier le volume de liquide amniotique, car APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS peuvent entraîner une réduction du volume de liquide amniotique et même un oligoamnios. Voir [7.1 Populations particulières](#).

L'utilisation d'APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de grossesse.

Appareil urinaire : l'administration d'APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS (naproxène sodique) peut entraîner une augmentation des valeurs urinaires des stéroïdes 17-cétogènes en raison d'une interaction entre le médicament (ou ses métabolites) avec le m-dinitrobenzène utilisé dans cette analyse. Bien que les mesures des 17-hydroxy corticostéroïdes (test de Porter-Silber) ne semblent pas être modifiées de façon artéfactuelle, on suggère d'interrompre temporairement le traitement par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS 48 heures avant d'effectuer les tests de la fonction surrénalienne. Le médicament peut interférer avec certains dosages urinaires de l'acide 5-hydroxy indole acétique (5HIAA). Voir [7 MISES EN GARDE ET](#)

[PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Fonction neurologique

Certains patients peuvent présenter de la somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, des acouphènes, une perte auditive, de l'insomnie ou une dépression après avoir pris des AINS comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS. Les patients chez qui ces effets indésirables se manifestent doivent faire preuve de prudence s'ils doivent accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

Ophtalmologie

Des cas de vision trouble ou de baisse de l'acuité visuelle ont été signalés après la prise d'AINS. Si de tels symptômes se produisent, il faut interrompre le traitement par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS et effectuer un examen ophtalmologique. Un examen ophtalmologique doit être réalisé périodiquement chez les patients recevant APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS pendant une longue période.

Considérations périopératoires

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Psychiatrie

Certains patients peuvent présenter de la somnolence ou une dépression après avoir pris des AINS comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a signalé des cas de néphrites interstitielles aiguës, d'hématurie, de protéinurie légère ou, à l'occasion, de syndrome néphrotique.

Une insuffisance rénale due à l'utilisation d'AINS a été observée chez des patients atteints d'affections prérénales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Dans ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de la perfusion rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse des prostaglandines entraînant une diminution de la fonction rénale. Les patients les plus susceptibles de présenter ce type de réaction sont ceux qui ont une insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les patients qui suivent un régime hyposodique, ceux qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une dysfonction hépatique, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, de la cyclosporine, des diurétiques et les personnes âgées. On a signalé une insuffisance rénale grave ou pouvant

mettre la vie en danger chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou réduite après un traitement de courte durée par des AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex. déshydratation due à une gastro-entérite). L'arrêt du traitement par des AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'instauration d'un traitement par des AINS, comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, chez des patients fortement déshydratés. Ces patients doivent être réhydratés avant l'instauration du traitement. La prudence est également recommandée chez les patients ayant une maladie rénale préexistante.

Maladie rénale avancée : voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Équilibre hydroélectrolytique : l'utilisation d'AINS, comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose, ce qui peut entraîner une rétention liquidienne et un œdème, avec pour conséquences, une augmentation de la tension artérielle et une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, une fonction cardiaque altérée, de l'hypertension, un âge avancé ou d'autres affections prédisposant à une rétention liquidienne. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

L'utilisation d'AINS, comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez ceux qui reçoivent un traitement concomitant par des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, la cyclosporine ou certains diurétiques. Il faut surveiller périodiquement les électrolytes. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Chaque comprimé APO-NAPRO-NA contient environ 25 mg de sodium et chaque comprimé APO-NAPRO-NA DS, environ 50 mg de sodium. Cela doit être pris en compte chez les patients dont la prise globale de sodium doit être limitée de façon marquée.

Il est possible que les patients dont la fonction cardiaque est douteuse ou altérée soient exposés à un plus grand risque lorsqu'ils prennent APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS.

Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

L'utilisation d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS, comme dans le cas de tout médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclo-oxygénase/des prostaglandines, peut nuire à la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes qui essaient de devenir enceintes. Par conséquent, il est recommandé d'envisager l'interruption du traitement par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS chez les femmes ayant des difficultés de conception ou qui font l'objet d'examen pour cause d'infertilité.

Appareil respiratoire

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

Sensibilité/résistance

Réactions anaphylactoïdes : comme pour tous les AINS en général, des cas de réactions anaphylactoïdes se sont produits chez des patients sans exposition antérieure connue au naproxène sodique. Dans le cadre de la pharmacovigilance, de rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients ayant reçu du naproxène sodique. APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS ne doivent PAS être administrés aux patients recevant la triade AAS. Ce complexe symptomatique se manifeste généralement chez les patients asthmatiques qui présentent une rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou un bronchospasme grave potentiellement mortel après la prise d'AAS ou d'autres AINS. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Intolérance à l'AAS : APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS ne doivent PAS être administrés aux patients présentant le syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS) (rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces personnes. Les personnes atteintes des problèmes médicaux susmentionnés ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir manifesté d'effet indésirable. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Sensibilité croisée : les patients présentant une sensibilité à un AINS peuvent également être sensibles à tout autre AINS.

Peau

Réactions cutanées graves : l'utilisation de certains AINS, comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, pouvant mettre la vie en danger ou mortelles après la commercialisation du produit, notamment les suivantes :

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS)
- Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)
- Nécrolyse épidermique toxique (NET)
- Érythrodermie
- Érythème polymorphe

Les patients semblent présenter un risque plus élevé de ces événements au début du traitement; en général, les cas surviennent pendant le premier mois du traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré. Il faut aviser les patients de cesser la prise d'AINS dès la première manifestation d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et de contacter immédiatement leur médecin pour une évaluation et des conseils, notamment en ce qui concerne les traitements à interrompre.

Le syndrome de DRESS se caractérise habituellement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, des éruptions cutanées, une lymphadénopathie ou une enflure du visage. Les autres manifestations cliniques peuvent comprendre l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite ou la myosite. Le syndrome de DRESS peut parfois ressembler à une infection virale aiguë, et l'éosinophilie est souvent présente. Étant donné que ce trouble est variable dans sa présentation, d'autres systèmes d'organes qui ne figurent pas ici peuvent être touchés. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité (p. ex. fièvre ou lymphadénopathie) peuvent être présentes, même si les éruptions cutanées ne sont pas évidentes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du risque de parturition prolongée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#). La prudence est recommandée lorsqu'on prescrit APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS durant le premier et le deuxième trimestre de grossesse, en particulier du milieu jusqu'à la fin du deuxième trimestre de grossesse (à environ 20 semaines) en raison du risque de dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale.

Selon des études publiées et des rapports de pharmacovigilance, l'utilisation d'AINS chez la mère à environ 20 semaines de grossesse (ou plus tard pendant la grossesse) est associée à une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale. Il a été montré que les AINS entraînent une réduction significative de la production d'urine fœtale avant la réduction du volume de liquide amniotique. Il y a eu un nombre limité de cas signalés où l'utilisation d'AINS chez la mère était associée à une dysfonction rénale néonatale et à une insuffisance rénale sans oligoamnios; certains de ces cas étaient irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces issues indésirables sont observées, en moyenne, après des jours ou des semaines de traitement; par contre, des cas d'oligoamnios ont rarement été signalés dès les 48 heures suivant l'instauration d'un traitement par des AINS. Les complications liées à un oligoamnios prolongé peuvent inclure des contractures des membres et une maturation pulmonaire retardée. Dans certains cas d'insuffisance rénale néonatale survenus après la

commercialisation du produit, des interventions effractives comme l'exsanguinotransfusion ou la dialyse étaient requises.

Si, après une évaluation soigneuse des risques et bienfaits, l'administration d'AINS est jugée nécessaire du milieu (à environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre de grossesse, l'utilisation doit se limiter à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. On recommande d'envisager une surveillance échographique du liquide amniotique si le traitement par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS s'étend au-delà de 48 heures. On recommande aussi l'interruption de la prise d'AINS si un oligoamnios apparaît, puis un suivi médical approprié.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet néfaste sur la grossesse ou le développement embryofœtal. Les données des études épidémiologiques semblent indiquer un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.

Chez les animaux, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes avant et après l'implantation et une létalité embryofœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations (notamment des malformations cardiovasculaires) ont été signalées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogénèse.

L'utilisation d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS est déconseillée au moment du travail et de l'accouchement, car l'effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines de ces processus pourrait nuire à la circulation sanguine fœtale et inhiber les contractions utérines, ce qui peut accroître le risque d'hémorragie utérine.

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'utilisation d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS est contre-indiquée chez les femmes qui allaitent. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : d'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité d'APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas approuvé d'indication de ce médicament en pédiatrie. [Voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : les patients âgés de plus de 65 ans (appelés « personnes âgées » ou « patients âgés » dans le présent document), qui sont vulnérables ou affaiblis, sont plus susceptibles de présenter une variété d'effets indésirables provoqués par des AINS. L'incidence de ces effets indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la

durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. La plupart des cas d'événements GI mortels surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru de lésion de la partie inférieure de l'œsophage, y compris une ulcération et des saignements. Pour ces patients, il faut envisager une dose initiale plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une surveillance étroite.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les AINS sont de nature gastro-intestinale, le plus grave étant l'ulcère gastroduodéal avec ou sans saignement. Des décès sont survenus, en particulier chez les personnes âgées.

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Les effets indésirables signalés dans le cadre d'essais cliniques contrôlés sont énumérés ci-dessous.

Tableau 2 – Effets indésirables les plus fréquents (de 3 % à 9 % et de 1 % à 3 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Système ou appareil	Fréquence	Effet indésirable
Appareil gastro-intestinal	3 %-9 %	Brûlures d'estomac, constipation, douleur
	1 %-3 %	Diarrhée, dyspepsie, stomatite, diverticulite.
Système nerveux central.	3 %-9 %	Céphalées, étourdissements, somnolence.
	1 %-3 %	Sensation d'ébriété, vertige, dépression, fatigue. Il est arrivé à l'occasion que des patients doivent cesser le traitement en raison de la gravité de certains de ces symptômes (céphalées et étourdissements).
Peau.	3 %-9 %	Prurit, ecchymoses, éruptions cutanées.
	1 %-3 %	Hyperhidrose, purpura.

Appareil cardiovasculaire.	3 %-9 %	Dyspnée, œdème périphérique.
	1 %-3 %	Palpitations.
Organes des sens.	3 %-9 %	Acouphène.
	1 %-3 %	Troubles de l'audition.
Troubles généraux.	1 %-3 %	Soif

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques

Tableau 3 – Effets indésirables du médicament peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Appareil gastro-intestinal :	Saignement gastro-intestinal, hématurie, méléna, ulcère gastroduodéal avec ou sans saignement ou perforation, vomissements, stomatite ulcéreuse.
Système nerveux central :	Incapacité à se concentrer, malaises, myalgie, insomnie et dysfonctionnement cognitif (c.-à-d. durée d'attention réduite, perte de la mémoire à court terme, difficultés à calculer).
Peau :	Alopécie, urticaire, éruption cutanée, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), nécrolyse épidermique, dermatite photosensible, érythrodermie, érythème noueux.
Fonction hépatique :	Anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique, ictère, cholestase et hépatite.
Appareil cardiovasculaire :	Insuffisance cardiaque congestive et vasculite.
Fonction rénale :	Néphrite glomérulaire, hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, néphropathie et nécrose tubulaire.
Hématologie :	Éosinophilie, granulocytopenie, leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, anémie aplasique et anémie hémolytique.
Organes des sens :	Déficience auditive et troubles de la vue.
Appareil reproducteur de la femme :	Infertilité.
Général :	Faiblesse musculaire, réactions anaphylactoïdes, troubles menstruels, pyrexie (frissons et fièvre), œdème de Quincke, hyperglycémie, hypoglycémie et

pneumonie à éosinophiles.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

D'autres rapports d'événements indésirables graves associés temporellement au naproxène et au naproxène sodique dans le cadre de la pharmacovigilance à l'échelle mondiale sont présentés ci-dessous. Étant donné que ces événements sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir clairement un lien de causalité avec l'exposition au naproxène.

Troubles gastro-intestinaux :	Inflammation (parfois mortelle, surtout chez les personnes âgées), ulcération, perforation et obstruction du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur. Œsophagite, gastrite, pancréatite, stomatite. Exacerbation d'une colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Brûlures d'estomac, dyspepsie, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, hématomène, méléna.
Infections :	Méningite aseptique.
Affections hématologiques et du système lymphatique :	Agranulocytose, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie.
Troubles du système immunitaire :	Réactions anaphylactoïdes.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Hyperkaliémie.
Troubles mentaux :	Dépression, rêves anormaux, insomnie.
Troubles du système nerveux :	Étourdissements, somnolence, céphalées, sensation de « tête légère », névrite optique rétrobulbaire, convulsions, dysfonctionnement cognitif, incapacité à se concentrer.
Troubles de l'œil :	Troubles de la vue, opacité cornéenne, papillite, œdème papillaire.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Déficience auditive, troubles de l'audition, acouphène, vertige.
Troubles cardiaques :	Palpitations, cas d'insuffisance cardiaque signalés en association avec un traitement par un AINS, insuffisance cardiaque congestive.
Troubles vasculaires :	Hypertension, vasculite. D'après les données épidémiologiques et les résultats des essais cliniques, l'utilisation de coxibs et de certains AINS (surtout à doses élevées et sur une période prolongée) serait associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (comme un infarctus du myocarde ou un

	accident vasculaire cérébral).
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Dyspnée, œdème pulmonaire, asthme, pneumonie à éosinophiles.
Troubles hépatobiliaires :	Hépatite (mortelle dans certains cas), ictère.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés et des tissus sous-cutanés :	Ecchymoses, démangeaison (prurit), purpura, éruptions cutanées, hyperhydrose, alopecie, nécrolyse épidermique, très rares cas de nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, réactions bulleuses, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), érythème noueux, éruption fixe d'origine médicamenteuse, lichen plan, réaction pustuleuse, éruptions cutanées, lupus érythémateux disséminé (LED), urticaire, réactions de photosensibilité, y compris de rares cas ressemblant à la porphyrie cutanée tardive (« pseudoporphyrie ») ou à l'épidermolyse bulleuse et œdème de Quincke. En cas de fragilité de la peau, de vésication ou d'autres symptômes évoquant une pseudoporphyrie, il faut cesser le traitement et surveiller le patient.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	Myalgie, faiblesse musculaire.
Troubles rénaux et urinaires :	Hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, néphropathie, insuffisance rénale, nécrose papillaire rénale.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	Infertilité chez la femme.
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Œdème, soif, pyrexie (frissons et fièvre), malaise.
Investigations :	Anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique, élévation des taux de créatinine sérique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Il n'existe aucune étude spécifique concernant les effets sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients qui présentent des troubles de la vue ou d'autres effets sur le système nerveux central pendant le traitement devraient s'abstenir de ce type d'activités.

La consommation concomitante d'alcool avec un AINS peut augmenter le risque d'effets

secondaires gastro-intestinaux, notamment l'ulcération et l'hémorragie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament possibles ou établies

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS	EC	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS et d'autres AINS (comme l'AAS et l'ibuprofène) ne produit pas d'effet thérapeutique plus important que l'utilisation des AINS seuls. • L'utilisation concomitante d'un AINS et de l'AAS (comme l'aspirine) a été associée à une incidence significativement plus élevée d'effets indésirables GI par rapport à l'utilisation de l'AINS seul. • Certains AINS (p. ex. l'ibuprofène et le naproxène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-1. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS et de doses analgésiques d'AAS ou d'autres AINS n'est pas recommandée en raison du risque accru de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et bêtabloquants	T	<ul style="list-style-type: none"> • Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des IECA, des ARA ou des bêtabloquants (y compris le propranolol). • Chez les patients âgés, les patients hypovolémiques (y compris ceux qui prennent des diurétiques) et les patients présentant une IR, l'administration concomitante d'AINS et d'IECA ou d'ARA peut entraîner une dégradation de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë et une hyperkaliémie. Ces effets sont généralement réversibles. 	<ul style="list-style-type: none"> • La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être surveillées plus étroitement dans ce cas étant donné qu'il pourrait y avoir à l'occasion une augmentation substantielle de la tension artérielle. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Médicaments qui se lient à l'albumine	T	<ul style="list-style-type: none"> • Le naproxène est fortement lié à l'albumine plasmatique; il a donc un potentiel théorique d'interaction avec d'autres médicaments qui se lient à l'albumine, comme les anticoagulants coumariniques, la warfarine, les sulfamides ou les sulfonyles, les hydantoïnes, les autres AINS, et l'AAS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin d'ajuster la dose au besoin.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Antiacides	S. O.	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de certains antiacides (oxyde de magnésium ou hydroxyde d'aluminium) et de sucralfate peut retarder l'absorption du naproxène. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Anticoagulants	EC	<ul style="list-style-type: none"> • Le naproxène et les anticoagulants (comme la warfarine) ont un effet synergique sur les saignements. • L'utilisation concomitante de naproxène et d'anticoagulants est associée à un risque accru de saignements graves comparativement à l'utilisation de l'un ou l'autre des médicaments seuls. 	<ul style="list-style-type: none"> • Il faut surveiller l'effet anticoagulant/le RIN et ajuster la posologie de la warfarine. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Antiplaquettaires (y compris l'AAS)	EC	<ul style="list-style-type: none"> • Il y a un risque accru de saignement, par inhibition de la fonction plaquettaire, lorsque les antiplaquettaires sont associés au naproxène. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les patients pour déceler des signes de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Cyclosporine et tacrolimus	T	<ul style="list-style-type: none"> • L'inhibition de l'activité des prostaglandines rénales par les AINS peut accroître l'effet néphrotoxique de la cyclosporine ou du tacrolimus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour ajuster la posologie au besoin. • Surveiller les patients pour déceler les signes de détérioration de la fonction rénale.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Cholestyramine	S. O.	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de cholestyramine peut retarder l'absorption du naproxène. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Digoxine	É	<ul style="list-style-type: none"> • Il a été signalé que l'utilisation concomitante de naproxène et de digoxine augmente la concentration sérique et prolonge la demi-vie de la digoxine, ce qui peut entraîner une toxicité digitalique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les taux sériques de digoxine.
Diurétiques	EC	<ul style="list-style-type: none"> • Des études cliniques et des observations après la commercialisation du produit ont montré que les AINS peuvent réduire les effets des diurétiques. • Cet effet a été attribué à l'inhibition par les AINS de la synthèse des prostaglandines rénales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les patients pour déceler des signes de détérioration de la fonction rénale et pour confirmer l'efficacité des diurétiques, y compris les effets antihypertenseurs. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Glucocorticoïdes	EC	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'événements GI indésirables, comme une ulcération et des saignements, plus particulièrement chez les patients plus âgés (plus de 65 ans). 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les patients, en particulier ceux âgés de plus de 65 ans, pour déceler tout signe de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Lithium	EC	<ul style="list-style-type: none"> Les AINS ont produit des augmentations des taux plasmatiques de lithium et des réductions de la clairance rénale du lithium. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale a diminué d'environ 20 %. Cet effet a été attribué à l'inhibition par les AINS de la synthèse des prostaglandines rénales. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les concentrations plasmatiques de lithium chez les patients lors de l'arrêt ou de l'instauration d'un traitement par un AINS.
Méthotrexate	S. O.	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité associée au méthotrexate (p. ex. neutropénie, thrombopénie, dysfonctionnement rénal). 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les patients pour déceler une toxicité associée au méthotrexate.
Pemetrexed	EC	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS et de pemetrexed peut augmenter le risque de myélosuppression, de toxicité rénale et de toxicité GI associées au pemetrexed. 	<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients atteints d'IR dont la clairance de la créatinine est comprise entre 45 et 79 mL/min, surveiller le risque de myélosuppression et de toxicité rénale et GI.
Probénécide	EC	<ul style="list-style-type: none"> L'administration concomitante du probénécide augmente les concentrations plasmatiques de l'anion naproxène et prolonge sa demi-vie plasmatique de 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients doivent être surveillés afin d'ajuster la dose si nécessaire.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		façon significative.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	É	<ul style="list-style-type: none"> • La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. • Des études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohorte) ont montré que l'utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et d'un AINS peut accroître davantage le risque de saignements que la prise d'un AINS seul. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les patients pour déceler des signes de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Antibactériens de la famille des quinolones	É	<ul style="list-style-type: none"> • On a signalé des cas isolés de convulsions pouvant être dus à l'utilisation concomitante de quinolones et d'AINS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent être surveillés afin d'ajuster la dose si nécessaire.

Légende : É = étude de cas; ET = essai clinique; T = théorique; GI = gastro-intestinale/gastro-intestinaux; CV = cardiovasculaire; RIN = rapport international normalisé; PD = pharmacodynamie; AAS = acide acétylsalicylique; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien; IECA = inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine; IR = insuffisance rénale

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante d'aliments peut retarder l'absorption du naproxène mais n'en modifie pas le degré d'absorption.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le naproxène sodique a démontré des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires dans des études cliniques chez l'humain et lors de tests classiques chez l'animal. Il présente un effet anti-inflammatoire même chez les animaux ayant subi une ablation des surrénales et son action n'est donc pas médiée par l'axe hypophyso-surrénalien. Ce n'est pas un corticostéroïde. Il inhibe la prostaglandine synthétase, tout comme certains autres analgésiques/anti-inflammatoires non stéroïdiens. Comme avec d'autres agents, le mécanisme exact de ses actions anti-inflammatoires et analgésiques n'est cependant pas connu.

10.2 Pharmacodynamie

Divers tests pharmacologiques ont été utilisés pour évaluer les activités analgésiques et anti-inflammatoires du naproxène sodique. Il a été montré de manière convaincante chez l'humain et les animaux que, peu importe le médicament administré (naproxène ou naproxène sodique), la fraction circulante dans le plasma est le même anion naproxène. Le médicament était actif dans tous les tests utilisés pour identifier les activités analgésiques et anti-inflammatoires lorsqu'une composante inflammatoire était présente. Il n'y avait aucune divergence ni exception évidente.

Activité analgésique : selon le dosage utilisé, le naproxène sodique avait une activité analgésique moins importante que l'indométhacine; il était plus actif que l'AAS, la phénylbutazone et l'acide méfénamique. Comme l'AAS, la phénylbutazone et d'autres « analgésiques anti-inflammatoires », le naproxène sodique a augmenté le seuil de la douleur uniquement dans les états de douleur expérimentaux impliquant une inflammation (contrairement à la morphine, qui augmente le seuil de la douleur dans les états enflammés et non enflammés). Cette affirmation est également corroborée par le fait que le naproxène sodique n'augmentait pas les réponses du seuil de la douleur provoquées par la chaleur comme le montre le « test de la plaque chauffante ».

Activité anti-inflammatoire : selon le test utilisé, le naproxène et le naproxène sodique sont légèrement moins actifs que l'indométhacine; ils sont plus actifs que l'hydrocortisone, l'AAS, la phénylbutazone et l'acide méfénamique. D'après les effets anti-œdémiques observés chez le rat, la durée de l'action anti-inflammatoire du naproxène semble être relativement courte. Toutefois, ces résultats peuvent n'être pertinents que pour cette espèce, puisque la

détermination de la demi-vie métabolique chez l'humain indique une durée d'action beaucoup plus longue.

Le naproxène et le naproxène sodique semblent agir directement sur les sites enflammés des tissus, tout comme de nombreux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Leur activité n'est pas médiée par les corticostéroïdes; les composés n'ont pas d'activité thymolitique et ils ont réduit l'inflammation chez les rats ayant subi une ablation des surrénales.

Comme le mesure le test par des implants de coton, le naproxène sodique a produit une inhibition significative des granulomes sur une fourchette posologique relativement étendue (5 à 30 mg/kg/jour), sans pour autant modifier le poids corporel ni induire d'autres manifestations toxiques.

Inhibition de la synthèse des prostaglandines : le naproxène sodique inhibe la synthèse des prostaglandines E2 et F2 alpha à partir de l'acide arachidonique par les microsomes de vésicule séminale de bovins et par les microsomes utérins de rates gravides. Il inhibe également la production de PGE2 dans les cultures de tissus synoviaux rhumatoïdes et la résorption osseuse fœtale induite par l'arachidonate *in vitro*. Le retard de parturition observé avec le naproxène sodique et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens peut être expliqué par cette capacité à inhiber la biosynthèse des prostaglandines utérines, car les prostaglandines sont connues pour stimuler les contractions utérines des muscles lisses *in vitro* et *in vivo*. On sait depuis un certain temps qu'ils jouent un rôle important dans la mise en route du travail à terme.

Le naproxène sodique a inhibé la biosynthèse de PGF2 alpha et de PGE2 par les microsomes utérins de rates gravides de manière proportionnelle à la dose. Il était environ de 0,3 à 0,5 fois plus puissant que l'indométhacine dans ce système. En revanche, il était de 0,04 à 0,06 fois plus puissant que l'indométhacine dans l'inhibition de la synthèse de PGF2 alpha et PGE2 par les microsomes de vésicules séminales de bovins.

Le naproxène sodique a également considérablement diminué les concentrations de PGF2 alpha dans l'utérus des rates gravides recevant des doses orales du médicament pendant trois jours durant les derniers stades de la gestation, confirmant ainsi les effets *in vitro* observés avec le naproxène sodique dans l'inhibition de la PG synthétase.

Effets cardiovasculaires et sur le système nerveux central : des études de courte durée ont été menées pour déterminer les effets du naproxène sodique sur l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux central (SNC). Le naproxène sodique était presque inerte dans les études de l'appareil cardiovasculaire. Ses effets sur le SNC étaient minimes.

On a également déterminé que les effets de quantités excessives de naproxène sodique peuvent être contrôlés par des dépresseurs du SNC comme le phénobarbital, le phénobarbital, le pentobarbital ou le chlordiazépoxide.

Effets sur l'appareil reproducteur : plusieurs études ont été menées pour déterminer les effets des médicaments sur l'appareil reproducteur. Le naproxène n'a pas montré d'effets œstrogéniques, anti-œstrogéniques ou androgéniques. Des doses élevées et toxiques ont

diminué le nombre de gestations; cela semblait être une conséquence indirecte de la toxicité générale plutôt qu'un véritable effet antifertilité.

Pharmacologie du principal métabolite : le principal métabolite du naproxène, le 6-desméthyl naproxène, a été testé dans diverses préparations pharmacologiques mesurant diverses activités. Ces études ont permis de conclure que le métabolite n'était que très faiblement actif dans toutes les analyses pharmacologiques menées sur des animaux de laboratoire.

Études métaboliques chez l'humain : comme le naproxène est un acide faible dont le pKa = 5 et que la plupart des liquides organiques ont un pH supérieur à 5 (sauf le contenu de l'estomac), les molécules médicamenteuses existent dans ces liquides physiologiques sous forme anionique.

Ainsi, toute différence entre les doses ingérées de naproxène sodique et de naproxène existe uniquement dans l'estomac; dans le taux de dissolution et le taux d'absorption. Une fois absorbés dans le système circulatoire central, les destins distributif, métabolique et excrétoire des deux agents sont identiques.

La variation des concentrations plasmatiques aux doses de naproxène allant jusqu'à 900 mg, administrées par voie orale deux fois par jour, a été étudiée chez des sujets normaux. Les aires sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) se sont accrues linéairement avec des augmentations de la dose par paliers jusqu'à 500 mg deux fois par jour, mais des doses plus importantes n'ont pas atteint les projections linéaires. Les expériences avec le naproxène marqué au tritium n'ont révélé aucune différence dans la fraction du médicament ingéré excrétée dans les selles, que la dose ait été de 250 ou 900 mg, ce qui élimine la possibilité que cet effet soit le résultat d'une absorption incomplète. La clairance rénale accélérée, à des doses élevées, attribuable aux augmentations disproportionnées dans la quantité du médicament non lié, serait l'explication la plus plausible.

Une étude de bioéquivalence comparant des comprimés de naproxène sodique (2 x 275 mg) à un comprimé de naproxène sodique (550 mg) a été menée chez 12 volontaires en bonne santé (6 hommes et 6 femmes) au moyen d'une étude ouverte croisée. Chaque sujet a reçu une préparation différente lors de deux jours distincts, avec un intervalle d'une semaine entre les doses. D'après les paramètres énumérés dans le tableau ci-dessous, le comprimé de naproxène sodique à 550 mg est bioéquivalent à deux comprimés de naproxène sodique à 275 mg.

10.3 Pharmacocinétique

Paramètre	Préparation		Valeurs p ¹		Comparaison B/A x 100 %	Confiance à 95 % Limites
	A	B	Données			
C _{max} (mcg/mL)	86,5	92,7	0,0	0,28	107,1	99,5 %, 115,5 %
T _{max} (min)	75,0	50,0	0,1	0,12	66,7	33,4 %, 110,2 %
Demi-vie plasmatique (h)	16,1	16,4	0,2	0,98	102,1	98,1 %, 106,4 %
ASC _{0-24 h} (mcg/mL x h)	946,6	946,5	0,9	0,81	100,0	95,9 %, 104,3 %

ASC _{Total} (mcg/mL x h)	1 440,2	1 452,3	0,6	0,84	100,8	97,0 %, 104,8 %
-----------------------------------	---------	---------	-----	------	-------	-----------------

Formule A = 2 comprimés à 275 mg de naproxène sodique

Formule B = un comprimé à 550 mg de naproxène sodique

¹ = valeurs p résultant de l'analyse de variance

Absorption

Le naproxène sodique est très soluble dans l'eau et entièrement absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

Distribution :

Des concentrations plasmatiques sont atteintes chez les patients en l'espace de 20 minutes et les concentrations maximales en environ 1 heure.

Après l'administration intraveineuse, la dose ajustée de naproxène semble être distribuée principalement dans le sang et n'est présente que sous la forme du médicament inchangé. Le naproxène est fortement lié aux protéines plasmatiques et a une demi-vie plasmatique d'environ 13 heures. L'élimination urinaire est la voie d'excrétion privilégiée, 1 % seulement de la dose étant excrétée dans les selles. Le médicament est excrété de la même manière par l'homme et la femme. Après 14 jours d'exposition continue au médicament, il n'y avait aucune indication d'une induction des enzymes métabolisantes. Le naproxène sodique est très soluble dans l'eau et entièrement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Des concentrations plasmatiques significatives sont atteintes chez les patients en l'espace de 20 minutes et les concentrations maximales en une heure.

Les concentrations sanguines obtenues chez l'humain après l'administration orale n'étaient que légèrement inférieures à celles obtenues après une injection intraveineuse rapide.

Le naproxène a un volume de distribution relativement faible, soit environ 10 % du poids corporel chez l'humain. Cet indice semble indiquer que le naproxène a une affinité relativement élevée pour le sang, car une grande partie de la dose est maintenue dans le système circulatoire central. Le faible volume de distribution est probablement dû à une forte liaison aux protéines plasmatiques et à l'effet de partage du pH qui agissent de concert pour limiter le naproxène, en grande partie, au compartiment plasmatique.

Métabolisme :

Le naproxène est fortement lié aux protéines plasmatiques et a une demi-vie plasmatique d'environ 13 heures. Le métabolisme humain du naproxène (déterminé par l'analyse de la radioactivité urinaire après l'administration d'une

dose intraveineuse de 100 mg) s'est avéré relativement simple. La structure mère a été modifiée uniquement par l'élimination d'un groupe 6-méthoxy et par conjugaison de la fonction acide. 70 % de la dose ingérée a été éliminée sous forme de naproxène inchangé (10 %) ou de naproxène conjugué (60 %). Cette fraction conjuguée était composée de naproxène glucuroconjugué à 40 % et d'autres conjugués (y compris des conjugués de glycine et de sulfate) à 20 %. Environ 28 % de la dose a subi une 6-déméthylation. Par conséquent, 5 % de la dose est apparue dans l'urine sous forme de naproxène déméthylé et 23 % de la dose

sous forme de conjugués de naproxène déméthylé. Les conjugués peuvent être davantage séparés en glucuroconjugués (12 %) et d'autres conjugués (11 %).

Élimination :

L'élimination urinaire est la voie d'excrétion privilégiée, 1 % seulement de la dose étant excrétée dans les selles.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : aucune étude pharmacocinétique du naproxène n'a été réalisée chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Personnes âgées : les études indiquent que, même si la concentration plasmatique totale de naproxène demeure inchangée, la fraction plasmatique non liée du naproxène est augmentée chez les personnes âgées, bien que la fraction non liée soit < 1 % de la concentration totale de naproxène. On a signalé que les concentrations minimales non liées de naproxène chez les sujets âgés représentaient de 0,12 % à 0,19 % de la concentration totale de naproxène, comparativement à 0,05 % à 0,075 % chez les sujets plus jeunes.

Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique du naproxène n'a pas été déterminée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique.

La maladie hépatique chronique associée à l'alcoolisme et probablement d'autres maladies associées à des taux de protéines plasmatiques (albumine) réduits ou anormaux diminuent la concentration plasmatique totale du naproxène, mais celle du naproxène non lié est accrue.

Insuffisance rénale : étant donné que le naproxène et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins, il existe un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.

L'élimination du naproxène est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à la température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

S. O.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

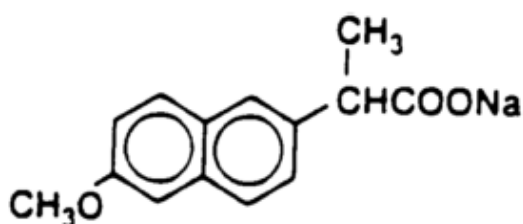
Substance pharmaceutique

Nom propre : naproxène sodique

Nom chimique : acide 6-méthoxy- α -méthyl-2-naphtyl acétique, sel de sodium

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

Formule développée :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, randomisée, à dose unique et à double comprimés Apo-Napro-NA, à 275 mg (Apotex Inc.) et les comprimés ^{Pr}Anaprox® (Hoffmann-la Roche Limitée), administrés à raison de 2 comprimés à 275 mg, a été menée chez des sujets de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité des 16 sujets ayant terminé l'étude est présenté dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Naproxène (2 x 275 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₀₋₃₂ (mcg·h/mL)	828,4 834,9 (12)	852,2 857,3 (11)	97,2	94,7-99,8
ASC _t (mcg·h/mL)	1 021,9 1 033,4 (15)	1 051,7 1 060,4 (13)	97,2	94,4-100,0

Naproxène (2 x 275 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
C _{max} (mcg/mL)	80,6 81,2 (12)	82,3 83,0 (13)	98,0	92,3-104,0
T _{max} ³ (h)	0,89 (51)	1,33 (66)		
T _½ ³ (h)	14,2 (10)	14,0 (10)		

¹ Comprimés Apo-Napro-Na (naproxène sodique), 275 mg (Apotex Inc.).

² Comprimés PrAnaprox® (naproxène sodique), 275 mg (Hoffmann-la Roche Limitée, Canada).

³ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Le naproxène sodique est le sel sodique du naproxène. Chez une variété d'espèces animales et chez l'humain, l'entité plasmatique circulante est la même (anion naproxène) avec l'administration orale du naproxène sodique ou du naproxène. Par conséquent, aux fins de l'évaluation de la toxicité systémique, les études réalisées avec l'un ou l'autre composé sont interchangeables.

Toxicité aiguë chez les animaux

Les valeurs de la DL50 du naproxène administré par voie orale sont les suivantes :

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

Toxicité orale subaiguë et chronique

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

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

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

Chez les singes rhésus auxquels des doses orales de 100 mg/kg/jour ou plus de naproxène pendant 12 mois étaient administrées, on a constaté des lésions rénales liées à la dose. Les changements comprenaient une néphrite active chronique multifocale, qui touchait tous les composants du rein chez les animaux les plus gravement atteints, et une nécrose de l'extrémité papillaire.

Un large éventail dans la prédisposition aux lésions gastro-intestinales, suite à l'administration de naproxène, a été mis en évidence chez diverses espèces testées. Ainsi, une dose de 30 mg/kg/jour a été bien tolérée par des rats pendant 90 jours, mais la même dose a été ulcérogène lorsqu'elle a été administrée durant 6 mois. Les singes rhésus et les porcs miniatures n'ont montré aucune pathologie significative lorsque le naproxène a été administré à raison de 45 mg/kg/jour pendant 30 jours. Cette dose de naproxène, administrée tous les jours pendant 1 an, a été aussi tolérée par les porcs miniatures sans signe évident d'effets indésirables. Chez les singes rhésus, des doses aussi élevées que 180 mg/kg/jour (90 mg/kg deux fois par jour) pendant 12 mois n'ont produit qu'une légère irritation de la muqueuse gastrique. Chez les lapins, la dose orale maximale tolérée (après l'administration de doses répétées) est de 80 à 100 mg/kg/jour. Les souris ont survécu à des doses de 240 mg/kg/jour administrées par voie orale pendant 6 mois. Chez les chiens, une dose de 5,0 mg/kg/jour approche la dose maximale tolérée.

Cette prédisposition particulière du chien aux effets gastro-intestinaux des AINS a aussi été démontrée avec l'indométacine et l'ibuprofène. Chez les chiens, le naproxène présente une demi-vie plasmatique considérablement plus longue que chez les rats, les cobayes, les porcs miniatures, les singes et l'humain. La même observation a été faite avec l'ibuprofène chez les chiens par rapport aux rats et à l'humain. En outre, chez les espèces mentionnées, seul le chien excrète des quantités significatives de naproxène dans les selles (50 %). Chez le rat, le cobaye, le porc miniature, le singe et l'humain, entre 86 et 90 % du médicament administré est excrété dans l'urine. Cette circulation entérohépatique suggérée du naproxène chez le chien (déduite par l'excrétion fécale) est vraisemblablement un facteur majeur dans la

prédisposition du chien à l'irritation gastro-intestinale par ce composé.

Des changements pathologiques dans la rate et dans les ganglions mésentériques, ainsi que des adhérences et de l'inflammation péritonéales, ont été considérés comme étant clairement secondaires aux effets de doses élevées de naproxène sur le tractus gastro-intestinal.

Une perte pondérale modérée des glandes sexuelles secondaires mâles s'est produite au cours de certaines études menées chez des rats et des chiens traités par le naproxène. Sur le plan histopathologique, les glandes atteintes ont montré, dans certains cas, des changements atrophiques ou hypoplasiques caractérisés par une diminution des sécrétions. Une action œstrogénique possible du naproxène comme facteur causal semble peu probable, puisque lors des dosages biologiques habituels, le médicament n'a révélé aucune activité œstrogénique (voir Pharmacologie).

La perte de poids des glandes sexuelles secondaires mâles en raison de l'inanition est bien documentée, et l'irritation intestinale avec la probabilité d'une diminution de l'absorption peut avoir contribué à cette direction. Néanmoins, des doses quotidiennes de naproxène, aussi élevées que 30 mg/kg administrées pendant 60 jours avant l'accouplement, n'ont eu aucun effet sur la fertilité ni la performance reproductive des rats mâles. Ces résultats reflètent l'intégrité physiologique de l'ensemble de l'appareil reproducteur mâle après l'administration du naproxène durant le cycle de spermatogenèse.

Cancérogénicité :

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

Génotoxicité :

Une étude de mutagénicité a été réalisée avec le naproxène à l'aide de 5 souches de bactéries et d'une souche de levure. L'épreuve a été menée avec et sans activation des microsomes de mammifères. Le naproxène n'était mutagène dans aucun de ces tests.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

Dans des études portant sur les périodes périnatale et postnatale chez les rates, des doses orales de naproxène allant jusqu'à 20 mg/kg, administrées quotidiennement durant la dernière partie de la gestation jusqu'au sevrage, n'ont produit aucun effet indésirable sur la viabilité des petits, l'indice de lactation, la proportion des sexes ou les gains pondéraux de la progéniture.

Cependant, il y a eu une légère augmentation de la durée de gestation aux doses de 10 et 20 mg/kg; à la dose de 10 mg/kg, il y a eu une nette augmentation du taux de mortalité.

Des données probantes récentes semblent indiquer cependant que l'inhibition de la synthèse

des prostaglandines par les composés AINS pourrait être liée à la diminution de la contractilité utérine. Par conséquent, le début du travail chez la rate peut être retardé par l'administration du naproxène sans produire davantage de mortalité maternelle ou fœtale que chez les témoins. Puisqu'il a été démontré que le naproxène inhibe la synthèse des prostaglandines *in vitro*, on pense que les effets du naproxène sur la contractilité utérine sont attribuables à ce mécanisme.

La mortalité maternelle et fœtale observée chez les rats traités par le naproxène aurait donc été associée à une dystocie plutôt qu'à un effet toxique direct du composé. Le naproxène n'est pas unique à cet égard, car des résultats comparables ont été obtenus chez le rat avec d'autres AINS couramment utilisés (aspirine, indométhacine, acide méfénamique et phénylbutazone). Des résultats similaires ont été suggérés dans des rapports d'autres études chez les animaux, avec l'acide méfénamique et l'ibuprofène.

Dans le cadre d'une étude sur la fertilité et la reproduction chez la souris, les mères ont reçu une dose quotidienne de 12, 36 ou 108 mg/kg 14 jours avant l'accouplement jusqu'au sevrage. À la dose la plus élevée, on a observé une augmentation du nombre de décès maternels qui se traduisait par une diminution des indices de lactation et de survie à 21 jours. On ne constatait aucun autre changement des paramètres examinés. Dans une étude similaire menée chez les rates, les doses quotidiennes étaient de 2, 10 ou 20 mg/kg 14 jours avant l'accouplement jusqu'au sevrage. Hormis une diminution de la survie au moment du sevrage qui est apparue en raison de mauvais soins maternels envers les ratons nés de mères ayant reçu une dose élevée, il n'y avait aucune différence entre les groupes témoins et les groupes traités. Une mère ayant reçu la dose moyenne et une mère ayant reçu la dose élevée sont mortes pendant le travail en raison d'un retard de parturition.

Dans les études de tératologie, aucune anomalie squelettique ou viscérale ni aucune modification pathologique n'ont été induites chez les fœtus des rates et des lapines gravides traitées durant l'organogenèse avec des doses quotidiennes orales de naproxène allant jusqu'à 20 mg/kg, ni chez des souris traitées de manière similaire avec 30 ou 50 mg/kg. Dans ces études, il n'y a pas eu non plus de différences significatives par rapport aux témoins en ce qui concerne le nombre de fœtus vivants, la résorption, le poids des fœtus ou les distances anogénitales. Dans une autre étude menée chez la souris, on n'a observé aucune malformation avec l'administration de 60 ou 120 mg/kg de naproxène, bien qu'il y ait eu une légère réduction du nombre de fœtus vivants dans les deux groupes de doses, et du poids corporel des fœtus dans le groupe ayant reçu la dose élevée.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie d'ANAPROX et d'ANAPROX DS, comprimés à 275 mg et 550 mg; numéro de contrôle de la présentation : 253450; Atnahs Pharma UK Limited (18 janvier 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-NAPRO-NA

Pr APO-NAPRO-NA DS

Comprimés de naproxène sodique

Veuillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **APO-NAPRO-NA** ou **APO-NAPRO-NA DS** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet **d'APO-NAPRO-NA** ou **d'APO-NAPRO-NA DS**.

Mises en garde et précautions importantes

Problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins :

- APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS peuvent causer des problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins, comme des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des caillots sanguins, de l'hypertension et une insuffisance cardiaque. Ces problèmes peuvent entraîner la mort.
- Le risque de présenter des problèmes au cœur est plus élevé si vous prenez APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS pendant de longues périodes, à des doses plus élevées ou si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque.
- Informez votre professionnel de la santé si vous avez ou avez eu des problèmes au cœur, de l'hypertension ou du diabète.

Problèmes à l'estomac et à l'intestin (gastro-intestinaux) :

- APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS peuvent causer des problèmes à l'estomac et à l'intestin comme des ulcères, de l'inflammation, des saignements, des trous/perforations, un blocage ou de la douleur.

Parlez à votre professionnel de la santé de toute affection que vous présentez et des médicaments que vous prenez.

Grossesse :

- Ne prenez PAS APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS si vous êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard).
- Si vous êtes enceinte et à un stade précoce de votre grossesse (moins de 28 semaines) ne prenez APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS que si votre professionnel de la santé

vous le demande.

- Des médicaments comme APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS peuvent causer du tort à vous et à votre bébé. Votre professionnel de la santé devra surveiller de près votre santé et celle de votre bébé (y compris votre volume de liquide amniotique) s'il prescrit APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS pendant cette période.

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous voulez le devenir pendant votre traitement par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS.

Pourquoi APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS sont-ils utilisés?

APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS sont utilisés chez les adultes pour :

- le soulagement de la douleur légère à modérée accompagnée d'une inflammation dans des affections comme
 - un traumatisme musculo-squelettique et
 - une extraction post-dentaire.
- le soulagement de la douleur associée aux crampes post-partum et aux crampes menstruelles (dysménorrhée).

Comment APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS agissent-ils?

- APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS (naproxène sodique) appartiennent à un groupe de médicaments appelés « anti-inflammatoires non stéroïdiens » (AINS). Ces médicaments réduisent les substances chimiques produites par votre corps qui causent la douleur et l'enflure.
- APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS ne traitent que les symptômes et soulagent la douleur et l'inflammation tant que vous les prenez. APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS ne guérissent pas la maladie ou ne l'empêchent pas de s'aggraver.

Quels sont les ingrédients d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS?

Ingrédient médicinal : naproxène sodique

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dextrans, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12-14 % (bleu n° 2), polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS sont offerts dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés (275 mg et 550 mg).

N'utilisez PAS APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS si vous :

- avez subi un pontage aorto-coronarien ou prévoyez en subir un
- avez une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée

- avez un saignement dans le cerveau ou d'autres troubles de saignement
- êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard)
- allaitez (ou avez l'intention d'allaiter)
- êtes allergique au naproxène sodique ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant
- êtes allergique ou avez déjà présenté les symptômes d'une réaction allergique à l'AAS (acide acétylsalicylique) ou à d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- avez des antécédents d'asthme, d'urticaire, d'excroissance dans votre nez et d'enflure des sinus
- avez un ulcère actif dans l'estomac ou l'intestin
- avez un saignement actif dans l'estomac ou l'intestin
- avez une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- avez une maladie du foie (active ou grave)
- avez une maladie des reins (grave ou qui s'aggrave)
- avez une concentration élevée de potassium dans le sang
- avez moins de 18 ans

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- présentez une tension artérielle élevée, un diabète ou un taux de cholestérol élevé
- avez ou avez eu une crise cardiaque, des douleurs thoraciques, une maladie cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque
- suivez un régime à faible teneur en sucre
- souffrez d'athérosclérose (durcissement des artères)
- avez une mauvaise circulation sanguine aux extrémités (comme vos mains et vos pieds)
- fumez ou avez déjà fumé
- consommez beaucoup d'alcool
- avez une infection à l'estomac
- avez des problèmes de foie ou de reins, des problèmes urinaires ou êtes déshydraté
- avez des antécédents d'ulcère ou de saignement à l'estomac ou à l'intestin (intestin grêle ou gros intestin)
- avez d'autres problèmes de saignement ou de sang

- avez des antécédents de saignement dans le cerveau
- souffrez d'asthme
- êtes enceinte, prévoyez le devenir pendant que vous prenez APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS
- souffrez de problèmes du système immunitaire

Autres mises en garde à connaître :

Effets secondaires graves : APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS peuvent causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :

- **Rétention liquidienne et enflure inhabituelle :** cela pourrait aggraver les problèmes au cœur existants, y compris l'insuffisance cardiaque. Parlez à votre professionnel de la santé si vous êtes atteint d'une affection qui vous expose à un risque de rétention liquidienne
- **Problèmes de sang et de saignement :**
 - APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS peut causer des problèmes sanguins, des saignements et des saignements prolongés.
 - La prise d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS avec les médicaments suivants peut augmenter le risque de saignement :
 - anticoagulants (prévention des caillots de sang), corticostéroïdes (anti-inflammatoires) ou antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).
- **Réactions cutanées graves :** dans de rares cas, des réactions allergiques et cutanées graves et pouvant mettre la vie en danger ont été signalées avec certains AINS, y compris APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS.

Ces problèmes cutanés surviennent le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements relatifs à votre peau pendant et après le traitement. APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS peuvent vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. La lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut provoquer un coup de soleil; des ampoules sur la peau; une éruption cutanée; des rougeurs; des démangeaisons ou une décoloration; ou des changements dans la vision. Si vous présentez une réaction au soleil, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- **Examens et tests :** vous consulterez régulièrement votre professionnel de la santé pendant le traitement par APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS pour qu'il puisse surveiller votre état de santé. Celui-ci :
 - vérifiera votre tension artérielle.
 - examinera vos yeux, car APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS peuvent causer une vision trouble ou réduite.

- effectuera des analyses de sang et d'urine pour vérifier la santé de votre foie, de vos reins et de votre sang.
- **Intervention chirurgicale** : faites savoir que vous prenez ce médicament à tout autre médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez. Cela est particulièrement important si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.
- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS peuvent causer des problèmes aux yeux et au système nerveux, notamment de la fatigue, des troubles du sommeil, une vision trouble, la tête qui tourne ou des étourdissements (vertiges), des problèmes auditifs ou de la dépression. Faites preuve de prudence en conduisant ou en effectuant des activités qui exigent de la vigilance. En cas de somnolence, d'étourdissements ou de sensation de « tête légère » après avoir pris APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machines.
- **Fertilité chez les femmes** : APO-NAPRO-NA or APO-NAPRO-NA DS peuvent nuire à votre fertilité, ce qui signifie qu'il peut être difficile pour vous d'avoir un enfant. Si vous avez de la difficulté à avoir un enfant, vous devrez peut-être arrêter de prendre APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.
- **Adultes (65 ans et plus)** : les effets secondaires, comme les problèmes gastro-intestinaux, peuvent survenir plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de commencer par une dose plus faible d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS. Il surveillera votre santé pendant et après le traitement.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS :

- l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation, comme :
 - le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétorolac, le méloxicam, le naproxène
- les antiacides, utilisés pour traiter les symptômes liés à une production excessive d'acide dans l'estomac; les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs), comme le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le lithium
- les médicaments utilisés pour traiter une tension artérielle élevée, comme :
 - les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) (p. ex.

énalapril, ramipril, candésartan, irbésartan, propranolol)

- les ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) (p. ex. candésartan, irbésartan, losartan, valsartan)
- les médicaments utilisés comme anticoagulants ou pour prévenir les caillots de sang, comme la warfarine, l'AAS, le clopidogrel
- les médicaments utilisés pour réduire les volumes de liquide supplémentaires (diurétiques), comme le furosémide, l'hydrochlorothiazide
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme la sulfonylurée ou d'autres hypoglycémiants oraux
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques), comme la quinolone ou le sulfamide
- les médicaments utilisés pour réduire le risque de rejet d'organe, comme le tacrolimus et la cyclosporine
- les corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes comme la prednisone), utilisés comme anti-inflammatoires
- la cholestyramine, utilisée pour abaisser le taux de cholestérol
- la digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques
- l'hydantoïne, utilisée pour traiter les crises convulsives
- les médicaments utilisés pour traiter différents cancers, comme le méthotrexate et le pemetrexed
- les contraceptifs oraux, utilisés pour prévenir la grossesse
- le probénécide, utilisé pour traiter la goutte
- l'alcool

Comment prendre APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS (18 ans et plus) :

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Celui-ci devrait recommander la plus faible dose possible pour votre traitement, pendant la plus courte période nécessaire.
- Avalez les capsules entières avec de la nourriture ou du lait. Vous ne devez PAS diviser, mâcher ou écraser les comprimés.
- **Ce médicament a été prescrit précisément pour vous. N'en donnez PAS à une autre personne. Un tel partage pourrait lui nuire, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.**

Si vous prenez **APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS** pendant plus de 7 jours, consultez régulièrement votre professionnel de la santé. Il vérifiera si **APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS** vous conviennent et s'ils causent des effets secondaires.

Dose habituelle :**Adultes (18 ans ou plus) :**

- Votre professionnel de la santé décidera de la posologie qui vous convient le mieux en fonction de votre état.
- Votre professionnel de la santé peut réduire votre dose, interrompre votre traitement pendant une certaine période ou vous recommander d'arrêter complètement le traitement. Cela peut se produire dans les cas suivants :
 - vous présentez des effets secondaires graves
 - votre maladie s'aggrave.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop **d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS, prenez-la dès que possible. Prenez la dose suivante au moment prévu.
- Toutefois, s'il est presque le temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée. Prenez la dose suivante au moment prévu.
- Ne prenez jamais deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS?

Les effets secondaires possibles d'APO-NAPRO-NA ou d'APO-NAPRO-NA DS ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- nausées, vomissements, diarrhée, constipation, maux d'estomac/douleur abdominale, brûlures d'estomac, indigestion, flatulences
- maux de tête, étourdissements, sensation de « tête légère »
- sensation de brûlure, de picotement ou d'engourdissement
- confusion, difficulté à se concentrer ou à penser, perte de la mémoire à court terme, nervosité
- sensibilité à la lumière du soleil (peut provoquer un coup de soleil; des ampoules sur la peau; une éruption cutanée; des rougeurs; des démangeaisons ou une décoloration de la peau; ou des changements de votre vision)
- ecchymoses

- éruption cutanée
- trouble du goût, soif, bouche sèche
- douleur musculaire
- lésions buccales
- frissons, fièvre, courbatures, douleurs musculaires ou d'autres symptômes semblables à ceux de la grippe, surtout s'ils se produisent avant l'apparition d'une éruption cutanée ou en même temps qu'une éruption cutanée
- difficulté à dormir (insomnie)
- raideur du cou
- perte de cheveux
- augmentation de la transpiration
- problèmes avec vos règles (femmes)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes gastro-intestinaux (GI) (saignements, blocage, perforations, ulcères ou inflammation dans le tractus GI) : sang dans le vomit, selles sanglantes ou noires et goudronneuses, étourdissements, maux d'estomac, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre.		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur à la poitrine.	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques graves) : respiration sifflante soudaine et douleur ou serrement à la poitrine; enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; enflure ou réaction/choc anaphylactique.			✓
Méningite aseptique (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : maux de tête, raideur du cou, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience.		✓	
Problèmes de sang (faible taux de globules blancs, de globules rouges ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, bleus ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fièvre, frissons.		✓	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
physique.			
Cystite (infection de la vessie) : besoin d'uriner plus fréquemment, douleur dans la région pelvienne ou au bas du dos, besoin fréquent d'uriner la nuit, urine trouble qui peut contenir du sang, douleur ou sensation de brûlure pendant la miction.		✓	
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changement d'appétit ou de poids, baisse de la libido (pulsion sexuelle) et pensées de mort ou de suicide.		✓	
Troubles/problèmes rénaux (y compris insuffisance rénale) : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (causé par la rétention d'eau), perte d'appétit, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma).		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<p>Problèmes de foie (y compris hépatite, insuffisance hépatique, cholestase) : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle.</p>		✓	
<p>Problèmes pulmonaires, asthme : essoufflement accru, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux et serrement à la poitrine, rythme cardiaque irrégulier.</p>			✓
<p>Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de « tête légère », peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement, possibilité d'un rythme cardiaque irrégulier.</p>			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Accidents vasculaires cérébraux (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou fourmillement soudain du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un côté du corps, maux de tête soudains, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre ou difficulté à marcher et perte d'équilibre.			✓
Acouphènes (problèmes auditifs) : tintements, bourdonnement, claquement ou sifflement dans les oreilles, perte d'audition.		✓	
Vertige (sensation intense de tête qui tourne, étourdissements, sensation de « tête légère »).		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruptions cutanées graves, enflure des glandes lymphatiques, symptômes semblables à ceux de la grippe, ampoules et peau qui pèle pouvant commencer à l'intérieur et autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales et se propager à d'autres parties du corps, enflure du visage ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif, miction (action d'uriner) moins fréquente, moins d'urine ou urine foncée, urticaire, rougeur de la peau ou sécheresse de la peau accompagnée de démangeaisons, taches violettes ou rouges sur la peau.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodes qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en consultant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez le produit à la température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité, dans un endroit sec.

Ne gardez PAS les médicaments périmés ni ceux dont vous n'avez plus besoin. Les médicaments périmés ou inutilisés doivent être retournés à votre pharmacien.

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-NAPRO-NA ou APO-NAPRO-NA DS :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les patients sur le médicaments en consultant le site Web du fabricant (<https://www.apotex.com/products/ca/fr/default.asp>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 17 août 2022