

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrPRO-NAPROXEN EC

Comprimés de naproxen entérosolubles

Comprimés entérosolubles de 500 mg, destinés à la voie orale

USP

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Pro Doc Ltée
2925 Boulevard Industriel
Laval (Quebec)
Canada H7L 3W9

Date d'autorisation initiale :
Le 12 juin 2008

Date de révision :
Le 07 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 267942

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	03/2022
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	03/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	03/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse	03/2023

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE	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	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	8
4.4 Administration.....	10
4.5 Dose oubliée.....	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Cas particuliers	20
7.1.1 Grossesse.....	20
7.1.2 Allaitement	21
7.1.3 Enfants.....	21
7.1.4 Personnes âgées.....	21
8 EFFETS INDÉSIRABLES	22
8.1 Aperçu des effets indésirables	22
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	23
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	24
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.3 Interactions médicament-comportement	26
9.4 Interactions médicament-médicament	26

9.5	Interactions médicament-aliments.....	31
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	31
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
10.1	Mode d'action	31
10.2	Pharmacodynamie.....	32
10.3	Pharmacocinétique	32
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		35
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	35
14	ESSAIS CLINIQUES	36
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	36
15	MICROBIOLOGIE	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	37
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	41
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PRO-NAPROXEN EC (naproxène) est indiqué pour :

- le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante;
- le soulagement des douleurs mineures aux muscles, aux os et aux articulations, de la douleur légère à modérée accompagnée d'une inflammation dans les cas de traumatismes musculosquelettiques (entorses et foulures) et de dysménorrhée primaire.

Les préparations à libération modifiée de naproxen (c.-à-d. entérosolubles) ne sont pas recommandées comme traitement initial de la douleur aiguë, car l'absorption du naproxen est retardée.

Avant d'employer un AINS chez les patients qui présentent un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinaux, envisager d'abord une stratégie de traitement qui exclut l'usage de ces composés (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires ou gastro-intestinaux, PRO-NAPROXEN EC doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

En tant qu'AINS, PRO-NAPROXEN EC ne permet ni de guérir la maladie clinique, ni d'en prévenir la progression.

PRO-NAPROXEN EC ne fait que soulager les symptômes et diminue l'inflammation tant et aussi longtemps que dure le traitement.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Après examen des données présentées à Santé Canada, il appert que l'innocuité et l'efficacité du naproxen n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : D'après les études cliniques et l'expérience acquise, l'innocuité et l'efficacité du naproxen seraient différentes chez les personnes âgées et chez le reste de la population. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le naproxen est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Contexte péri-opératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien que le naproxen *n'ait pas* fait l'objet d'études dans cette population de patients, une augmentation de la fréquence d'accidents cardiovasculaires ou thromboemboliques, d'infections profondes du site chirurgical et de complications de la plaie sternale a été observée par suite de l'utilisation d'un autre AINS inhibant sélectivement la COX-2 chez ce type de patients.
- Troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de la grossesse.
- Allaitement, en raison du risque d'effets secondaires graves chez le nourrisson.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Hypersensibilité connue à ce médicament, aux ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique consécutive à la prise d'AAS ou d'un autre type d'AINS (c.-à-d. syndrome d'intolérance partielle ou complète à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels patients. Les personnes atteintes de tels problèmes médicaux sont davantage exposées au risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a jamais produit d'effets indésirables. Il faut toujours garder à l'esprit la possibilité de réaction croisée entre les divers AINS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal actif, hémorragie gastro-intestinale.
- Hémorragie cérébrovasculaire ou autres troubles hémorragiques.
- Entéropathies inflammatoires.
- Insuffisance hépatique grave ou hépatopathie évolutive.
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou néphropathie évolutive (les patients souffrant d'insuffisance rénale moins prononcée risquent de voir leur fonction rénale se détériorer davantage s'ils reçoivent des AINS, aussi doivent-ils être surveillés de près). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Hyperkaliémie connue. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

- Emploi chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car le PRO-NAPROXEN EC n'a pas fait l'objet d'études chez les sujets de moins de 18 ans.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Risque d'effets indésirables cardiovasculaires : cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (stades II à IV de la NYHA)**

PRO-NAPROXEN EC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS est associé à une augmentation de la fréquence d'accidents cardiovasculaires (tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou certains accidents thrombo-emboliques) potentiellement mortels. Ce risque peut augmenter avec la durée de l'emploi. Les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou ayant des facteurs de risque de telles maladies peuvent être davantage exposés.

Il faut faire preuve de prudence si l'on prescrit PRO-NAPROXEN EC à un patient souffrant de cardiopathie ischémique (comprenant entre autres et non exclusivement l'infarctus aigu du myocarde ainsi que des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine), de maladie vasculaire cérébrale (comprenant entre autres et non exclusivement l'AVC, l'accident ischémique transitoire et/ou l'amaurose fugace) ou d'insuffisance cardiaque congestive (stades II à IV de la NYHA).

L'utilisation d'AINS, tels que PRO-NAPROXEN EC, peut favoriser la rétention de sodium par un mécanisme rénal dose-dépendant, ce qui peut entraîner une augmentation de la tension artérielle et/ou une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive.

Les études cliniques à répartition aléatoire menées avec le naproxen n'étaient pas conçues pour déceler des différences eu égard aux accidents cardiovasculaires dans le cadre d'un traitement chronique. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit PRO-NAPROXEN EC. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

- **Risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (GI)**

L'emploi d'AINS, tels que le naproxen, est associé à une augmentation de la fréquence d'effets indésirables gastro-intestinaux (comme l'ulcération, l'hémorragie, la perforation et l'occlusion des voies gastro-intestinales hautes et basses). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

- **Risques durant la grossesse**

Il faut se montrer prudent si l'on prescrit PRO-NAPROXEN EC au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse. En effet, l'emploi de PRO-NAPROXEN EC vers la vingtième semaine de la gestation ou plus tard peut causer un dysfonctionnement rénal chez le fœtus et mener à un oligoamnios ainsi qu'à une insuffisance rénale ou à un dysfonctionnement des reins chez le nouveau-né (voir [7.1.1 Grossesse](#)). PRO-NAPROXEN EC est contre-indiqué durant le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **PRO-NAPROXEN EC doit être utilisé pendant la plus courte durée de traitement possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité. Voir [1 INDICATIONS](#).**
- **Le traitement doit toujours être amorcé à la plus faible dose, quelle que soit l'indication.**
- **Après avoir observé la réponse au traitement initial par le naproxène, la posologie et la fréquence d'administration devraient être ajustées en fonction des besoins de chaque patient.**
- **Pour préserver l'intégrité de l'enrobage entérique, le comprimé PRO-NAPROXEN EC ne doit pas être brisé, écrasé ni mâché pendant l'ingestion.**
- **Les comprimés de PRO-NAPROXEN EC doivent être avalés avec de la nourriture ou du lait.**
- **Il faut se montrer prudent lorsque l'on prescrit PRO-NAPROXEN EC à quiconque souffre de cardiopathie ischémique (y compris, mais NON EXCLUSIVEMENT, les patients atteints d'infarctus aigu du myocarde ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine), de maladie cérébrovasculaire (y compris, mais NON EXCLUSIVEMENT, les patients atteints d'AVC, d'accident ischémique transitoire et/ou d'amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (classes II-IV de la NYHA). Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).**
- **PRO-NAPROXEN EC n'est pas recommandé pour le traitement initial de la douleur aiguë, car l'absorption du naproxène est retardée par l'enduction entérique par rapport aux autres produits contenant du naproxène (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).**
- **On doit envisager l'administration d'une dose plus faible chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.**

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Arthrose / polyarthrite rhumatoïde / spondylarthrite ankylosante

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

Dose quotidienne recommandée		
Naproxen*	250 mg	2 fois par jour
Naproxen*	375 mg	2 fois par jour
Comprimés entérosolubles PRO-NAPROXEN EC	500 mg	2 fois par jour

*Naproxène (Comprimés entérosolubles) à 250 mg & 500 mg ne sont pas commercialisés par PRO DOC LTÉE au Canada.

Lors d'une administration à long terme, il peut être nécessaire d'ajuster la dose de naproxène en fonction de la réponse clinique du patient. Une dose plus faible peut suffire pour une administration à long terme. Si une dose quotidienne plus faible de naproxène (≤ 750 mg / jour) est plus appropriée, un autre produit devrait être envisagé, PRO-NAPROXEN EC ne permettant pas l'administration de doses journalières plus faibles de naproxène.

Les études n'ont pas montré d'avantages cliniquement significatifs associés à l'utilisation de doses supérieures à 1000 mg/jour. La dose maximum recommandée est de 1000 mg par jour. Chez les patients qui tolèrent bien des doses plus faibles de naproxen et qui ne répondent que partiellement à une dose de 1000 mg/jour, la dose peut être portée à 1500 mg/jour pour une période limitée. L'expérience de l'utilisation de naproxen à la dose de 1500 mg/jour se limite aux comprimés standard.

Lorsque ces patients sont traités avec 1500 mg/jour de naproxen, le médecin doit constater un avantage clinique suffisamment marqué pour justifier une augmentation des risques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

De plus, les patients recevant 1500 mg/jour de naproxen doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler la survenue de tout effet indésirable.

Les comprimés entérosolubles de Naproxène n'ont pas été évalués chez les sujets de moins de 18 ans.

Analgésie / lésions musculo-squelettiques

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

PRO-NAPROXEN EC n'est pas recommandé pour le traitement initial de la douleur aiguë, car l'absorption du naproxène est retardée par l'enduction entérique par rapport aux autres produits contenant du naproxène (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

La dose quotidienne maximale recommandée est de 1000 mg de naproxène. Si une dose quotidienne plus faible de naproxène (à savoir des doses de 250 ou de 375 mg deux fois par jour) est plus appropriée, vous devez envisager un autre produit*.

* Naproxène (Comprimés entérosolubles) à 250 mg & 375 mg ne sont pas commercialisés par PRO DOC LTÉE au Canada.

Dysménorrhée

La dose initiale recommandée de naproxen est de deux comprimés de 250 mg* (ou d'un comprimé à 500 mg), suivie d'un comprimé de 250 mg* toutes les 6 à 8 heures, au besoin. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 5 comprimés de 250 mg* (1250 mg). On peut aussi utiliser à la place un comprimé de 500 mg deux fois par jour.

* Naproxène (Comprimés entérosolubles) à 250 mg n'est pas commercialisé par PRO DOC LTÉE au Canada.

PRO-NAPROXEN EC n'est pas recommandé pour le traitement initial de la douleur aiguë, car l'absorption du naproxène est retardée par l'enduction entérique par rapport aux autres produits contenant du naproxène (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Personnes âgées (> 65 ans) : Chez les personnes âgées, fragiles ou affaiblies, la posologie doit être réduite à la plus faible dose permettant d'obtenir un soulagement approprié des symptômes, puis ajustée au besoin. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

Insuffisance rénale : Envisager l'administration d'une dose plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. PRO-NAPROXEN EC est contre-indiqués en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou de néphropathie évolutive (l'utilisation d'AINS risque d'entraîner une détérioration de la fonction rénale chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale moins prononcée; celles-ci doivent donc être sous surveillance). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Insuffisance hépatique : Envisager l'administration d'une dose plus faible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. PRO-NAPROXEN EC est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie évolutive. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4.4 Administration

Les comprimés PRO-NAPROXEN EC doivent être avalés entiers avec de la nourriture ou du lait.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, le patient doit prendre la dose omise dès qu'il s'aperçoit qu'il ne l'a pas prise, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, il doit laisser tomber la dose omise et prendre la suivante à l'heure habituelle. Le patient doit être informé de ne pas prendre 2 doses en même temps.

5 SURDOSAGE

Somnolence, étourdissements, désorientation, brûlures d'estomac, indigestion, douleur épigastrique, malaise abdominal, nausées, vomissements, altération passagère de la fonction hépatique, hypoprothrombinémie, dysfonctionnement rénal, acidose métabolique et apnée sont les signes et symptômes de surdosage fréquemment observés. Quelques patients ont eu des convulsions à la suite d'un surdosage, mais la relation avec le naproxen n'a pas été établie avec certitude.

Une hémorragie gastro-intestinale peut se produire. Hypertension, insuffisance rénale aiguë, dépression respiratoire et coma peuvent également survenir après l'ingestion d'AINS, mais ce sont là des manifestations rares.

Des cas de réaction anaphylactoïde ont été signalés chez des patients ayant reçu des AINS en doses thérapeutiques. De telles réactions peuvent également faire suite à un surdosage.

Comme il n'existe pas d'antidote spécifique, les patients victimes d'un surdosage d'AINS doivent recevoir un traitement de soutien symptomatique. En cas de symptômes ou d'ingestion récente (moins de 4 heures) d'une dose importante, il peut être indiqué de limiter la poursuite de l'absorption (p. ex. en administrant du charbon activé). Le naproxen étant hautement lié aux protéines plasmatiques, il se peut que la diurèse forcée, l'alcalinisation des urines, l'hémodialyse ou l'hémoperfusion ne soient d'aucune utilité.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs/ Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés entérosoluble de 500 mg	Blanc chromatique DEB 5018 WE, croscarmellose sodique (Ac-Di-Sol), Dri Klear 042, Eudragit L30D, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium

PRO-NAPROXEN EC (naproxen) se présente comme suit :

Comprimés entérosolubles PRO-NAPROXEN EC

500 mg Comprimés pelliculés blancs, en forme de capsule, portant l'inscription « N » imprimée en noir d'un côté et « 500 » de l'autre. Offerts en flacons de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Les personnes affaiblies ou dont la santé est précaire tolèrent parfois moins bien les effets indésirables des médicaments, aussi des précautions particulières doivent-elles être prises lorsqu'on traite ces patients. **Afin de réduire le risque d'effets indésirables, le médecin doit utiliser la plus petite dose faisant preuve d'efficacité, et l'administrer pendant la plus courte période possible.** Comme dans le cas des autres AINS, il faut être prudent lorsqu'on administre cet agent aux personnes âgées, car le risque que ces patients souffrent d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque est plus élevé dans cette population. Chez les patients fortement exposés, on choisira de préférence un traitement qui ne comprend pas l'emploi d'AINS.

En raison du risque d'effets indésirables additifs et de l'absence de preuves que des bienfaits synergiques puissent en découler, l'administration d'autres AINS en concomitance avec PRO-NAPROXEN EC *n'est pas* recommandée, exception faite cependant de l'AAS à faible dose dans la prévention des affections cardiovasculaires (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Étant donné qu'ils circulent tous deux sous forme d'anion dans le sang, PRO-NAPROXEN EC et son proche parent, le naproxen, ne doivent pas être utilisés en concomitance.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Effets cardiovasculaires

PRO-NAPROXEN EC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'emploi de certains AINS est associé à une augmentation de la fréquence d'effets indésirables cardiovasculaires potentiellement mortels (tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC ou des accidents thrombotiques). Ce risque peut augmenter avec la durée du traitement. Les patients qui présentent des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires ou qui souffrent de telles affections peuvent être davantage exposés.

PRO-NAPROXEN EC doit être prescrit avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie cérébrovasculaire ou de néphropathie tels que (liste non exhaustive) :

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

L'utilisation d'AINS, tels que PRO-NAPROXEN EC, peut aggraver une hypertension préexistante ou en provoquer une nouvelle, ce qui, dans un cas comme dans l'autre, peut augmenter le risque d'accidents cardiovasculaires tels que ceux mentionnés ci-dessus. Par conséquent, il convient de mesurer régulièrement la tension artérielle pendant le traitement et, en cas d'hypertension ou d'aggravation de l'hypertension, il faut envisager l'interruption du traitement.

L'utilisation d'AINS, tels que PRO-NAPROXEN EC, peut déclencher une rétention liquidienne et de l'œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive, par un mécanisme à médiation rénale.

Avant d'employer un AINS chez les patients qui présentent un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires, envisager d'abord une stratégie de traitement qui exclut l'usage de ces composés. **Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, PRO-NAPROXEN EC**

doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Aucune étude spécifique ne s'est penchée sur la question de la conduite automobile ou de l'utilisation de machines. Les patients qui éprouvent des troubles de la vue ou d'autres perturbations du système nerveux central doivent éviter de s'engager dans ce type d'activité.

Système endocrinien et métabolisme

Corticostéroïdes

PRO-NAPROXEN EC *ne doit pas* être utilisé comme substitut à la corticothérapie, car il ne permet pas de traiter l'insuffisance corticosurrénalienne. L'interruption soudaine de la corticothérapie peut entraîner une exacerbation des symptômes répondant à l'administration de corticostéroïdes. Si l'on décide d'interrompre la corticothérapie chez un patient qui reçoit ce type de traitement depuis longtemps, il faut diminuer la dose progressivement. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Appareil digestif

Chez les patients traités avec des AINS comme PRO-NAPROXEN EC, des effets toxiques GI graves (parfois mortels) peuvent se produire, tels l'ulcération, l'hémorragie, l'inflammation, la perforation et l'occlusion des voies gastro-intestinales hautes et basses. De tels effets peuvent survenir en tout temps sans être nécessairement précédés de symptômes avant-coureurs. Dyspepsie et autres problèmes GI mineurs peuvent également survenir à un moment ou à un autre. Les professionnels de la santé qui utilisent PRO-NAPROXEN EC doivent demeurer alertes aux signes d'ulcération et de saignements, même si le patient traité n'a jamais présenté de symptômes GI. La plupart des cas d'effets indésirables GI mortels signalés spontanément ont été observés chez des patients âgés ou des personnes affaiblies, aussi des précautions particulières doivent-elles être prises chez ce type de patients. **Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, cet agent doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité.** Chez les patients fortement exposés, on choisira de préférence un traitement qui ne comprend pas l'emploi d'AINS. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

Les patients doivent connaître les signes et symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et savoir qu'ils doivent interrompre le traitement et obtenir des soins médicaux d'urgence si de tels symptômes se présentent. L'utilité d'examen de laboratoire périodiques n'a été ni démontrée, ni évaluée à fond. D'ailleurs, la plupart des patients chez qui les AINS causent des effets indésirables graves touchant les voies digestives hautes ne présentent aucun symptôme. Il semble qu'environ 1 % des patients présentent un ulcère GI, une hémorragie marquée ou une perforation après 3 à 6 mois de traitement, et qu'au bout d'un an, ce taux s'élève à 2 % – 4 %. Comme cette tendance se poursuit, la probabilité de subir un effet gastro-intestinal grave à un

moment ou à un autre au cours du traitement va en augmentant, et même un traitement de courte durée n'est pas sans risque.

Il faut se montrer prudent si l'on prescrit PRO-NAPROXEN EC à un patient qui a des antécédents d'ulcère duodénal, d'ulcère gastroduodénal ou encore d'hémorragie gastro-intestinale, car le risque d'hémorragie gastro-intestinale consécutive à la prise d'AINS est 10 fois plus élevé chez ce type de personne que chez celles qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque. Les autres facteurs de risque d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinales sont entre autres : l'infection par *Helicobacter pylori*, l'âge avancé, l'utilisation prolongée d'AINS, la consommation excessive d'alcool, l'usage du tabac, un mauvais état de santé général ou l'administration concomitante d'un des agents 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 cystique, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à n'importe quel moment après le début du traitement par un AINS. En cas de symptômes urinaires inexplicables, il faut interrompre l'administration de PRO-NAPROXEN EC, afin de vérifier si ces derniers disparaissent. Cette mesure doit par ailleurs être prise avant tout examen urologique ou traitement symptomatique.

Hématologie

L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines produite par les AINS perturbe la fonction plaquettaire à divers degrés; par conséquent, les patients que ce type d'interaction pourrait affecter, comme ceux qui prennent des anticoagulants ou qui souffrent d'hémophilie ou de troubles plaquettaires, doivent être observés de près pendant le traitement par PRO-NAPROXEN EC.

Anticoagulants

De nombreuses études ont montré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragies. L'administration concomitante de -NAPROXEN et de warfarine commande donc une étroite surveillance du rapport normalisé international (RNI), car même lorsque ce dernier se situe dans l'intervalle thérapeutique, le risque hémorragique peut être accru. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Effets antiplaquettaires

Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et prolongent le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS) toutefois, leur effet sur la fonction plaquettaire est nettement moins prononcé, dure moins longtemps et est réversible.

Aucune donnée ne prouve l'efficacité de PRO-NAPROXEN EC et des autres AINS en tant qu'agents antiplaquettaires, aussi NE DOIVENT-ILS PAS être employés au lieu de l'AAS ou d'un autre agent antiplaquettaire dans la prévention des maladies thrombo-emboliques cardiovasculaires. Le traitement antiplaquettaire (p. ex. l'administration d'AAS), le cas échéant, NE DOIT PAS être interrompu. Certaines données semblent indiquer que l'administration d'AINS en concomitance avec l'AAS peut sensiblement atténuer l'effet cardioprotecteur de l'AAS. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

L'administration concomitante de PRO-NAPROXEN EC et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération gastro-intestinale et de complications associées.

Dyscrasies sanguines

Il est rare que l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens soit associée à des dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique ou l'agranulocytose), mais de telles réactions ne sont pas impossibles et peuvent avoir des conséquences graves.

Des cas d'anémie sont parfois observés chez des patients sous naproxen ou d'autres AINS. Pareil effet peut être dû à une rétention liquidienne, à une hémorragie gastro-intestinale, ou encore à un effet sur l'érythropoïèse qui n'est pas encore entièrement élucidé. Les patients qui reçoivent des AINS (y compris PRO-NAPROXEN EC) pendant de longues périodes doivent donc faire vérifier leur hémoglobinémie ou leur hématocrite en cas de signes ou symptômes d'anémie ou d'hémorragie.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Comme cela se produit avec les autres AINS, jusqu'à 15 % des patients peuvent présenter une hausse limite des enzymes hépatiques (AST, ALT et phosphatase alcaline). Ces anomalies peuvent évoluer au cours du traitement, demeurer essentiellement stables ou encore être simplement passagères.

L'hépatopathie alcoolique chronique, et probablement aussi d'autres formes de cirrhose, réduit la concentration plasmatique totale de naproxen, mais celle du naproxen non lié augmente. On ignore la portée de cette observation sur la posologie du naproxen, mais il convient d'être prudent lorsque de fortes doses sont nécessaires. On sera également bien avisé d'employer la plus faible dose faisant preuve d'efficacité.

Tout patient présentant des signes ou symptômes évocateurs de dysfonctionnement hépatique ou dont les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique sont anormaux doit faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'émergence d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement par ce médicament. De graves réactions hépatiques, comprenant la jaunisse et certains cas d'hépatite, de nécrose et d'insuffisance hépatiques mortels, ont été signalés avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, l'administration de ce médicament doit être interrompue si les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique demeurent anormaux ou empirent, si le patient présente des signes et symptômes cliniques d'hépatopathie (p. ex. ictère) ou si des manifestations systémiques apparaissent (p. ex. éosinophilie, associée à une éruption cutanée, etc.).

Si ce médicament doit être prescrit en présence d'insuffisance rénale, le patient qui le reçoit doit faire l'objet d'une surveillance minutieuse.

Systeme immunitaire

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

Méningite aseptique : Des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation) ont été observés dans quelques rares cas chez des patients ayant reçu des AINS. Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) semblent être prédisposées à la maladie. Le médecin doit donc faire preuve de vigilance au cas où pareille complication surviendrait.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Fonction cardiovasculaire : Les patients qui suivent un traitement au long cours par PRO-NAPROXEN EC doivent faire mesurer leur tension artérielle régulièrement et passer un examen ophtalmologique à intervalles périodiques.

Fonction hématologique : Hémoglobine, hématocrite et numérations globulaire, leucocytaire et plaquettaire doivent être surveillés chez les patients qui suivent un traitement au long cours par PRO-NAPROXEN EC. De plus, le rapport normalisé international (RNI) doit être surveillé de près chez les patients sous warfarine.

Fonction hépatique : Les transaminases et la bilirubine sériques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par PRO-NAPROXEN EC.

Fonction rénale : La créatinine sérique, la clairance de la créatinine et l'urée sérique doivent être surveillées chez les patients qui reçoivent PRO-NAPROXEN EC. Les électrolytes sériques,

dont le potassium, doivent être surveillés périodiquement.

Grossesse : On recommande de surveiller le volume du liquide amniotique de près chez les femmes qui reçoivent PRO-NAPROXEN EC entre le milieu (vers la vingtième semaine) et la fin du deuxième trimestre, car cet agent peut réduire le volume du liquide amniotique, voire entraîner un oligoamnios. Voir [7.1.1 Grossesse](#).

L'administration de PRO-NAPROXEN EC est contre-indiquée durant le troisième trimestre de la grossesse.

Neurologie

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vue brouillée, des vertiges, un acouphène, une perte de l'ouïe, de l'insomnie ou de la dépression après avoir utilisé des AINS, comme PRO-NAPROXEN EC. Si tel est le cas, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent de la vigilance mentale.

Ophthalmologie

Des cas de vue brouillée ou réduite ont été signalés avec l'utilisation d'AINS. Si de tels symptômes surviennent, interrompre l'administration de PRO-NAPROXEN EC et effectuer un examen ophtalmologique. Tout patient traité par PRO-NAPROXEN EC pendant une période prolongée devrait passer régulièrement des examens ophtalmologiques.

Considérations périopératoires

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Psychiatrie

Certains patients peuvent éprouver de la dépression lors de l'emploi d'AINS, tel PRO-NAPROXEN EC.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS a provoqué une nécrose papillaire rénale et d'autres anomalies rénales pathologiques chez les animaux. Chez l'être humain, des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique ont été signalés.

L'insuffisance rénale due aux AINS se rencontre chez des patients atteints d'une affection pré-rénale menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. En effet, dans ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation rénale et du taux de filtration glomérulaire (TFG). Or chez ces patients, l'administration d'un AINS peut

causer une réduction de la synthèse des prostaglandines, provoquant ainsi une altération de la fonction rénale. Les patients les plus exposés à ce genre de réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale préexistante (TFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, ceux qui suivent un régime hyposodé, les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose ou de dysfonctionnement hépatique, les personnes qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bloqueurs du récepteur de l'angiotensine, de la cyclosporine ou des diurétiques, ou encore les personnes âgées. Une insuffisance rénale grave, potentiellement mortelle et consécutive à l'administration d'AINS pendant une courte période, a été signalée chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ainsi que chez d'autres, dont cette fonction était altérée. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex. déshydratation causée par une gastro-entérite). En règle générale, l'interruption du traitement par AINS est suivie du retour à l'état précédant le traitement.

On doit user de prudence lorsque l'on amorce un traitement par un AINS, comme PRO-NAPROXEN EC, chez des patients très déshydratés. Il est conseillé de réhydrater d'abord le patient avant de commencer le traitement. La prudence est également de mise chez les patients qui présentent une néphropathie préexistante.

Néphropathie avancée : Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Équilibre hydroélectrolytique : PRO-NAPROXEN EC, comme d'autres AINS, peut favoriser une rétention sodée dose-dépendante susceptible d'entraîner une rétention liquidienne et de l'œdème, et par conséquent une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. La prudence est donc de mise lorsque l'on prescrit PRO-NAPROXEN EC à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque déficiente, qui font de l'hypertension, sont âgés ou présentent toute autre affection qui les prédispose à une rétention liquidienne.

PRO-NAPROXEN EC, comme d'autres AINS, peut augmenter le risque d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients traités concomitamment par des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques. Le bilan électrolytique des patients doit être surveillé périodiquement. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Comme n'importe quel autre médicament inhibant la synthèse de la cyclooxygénase et des prostaglandines, PRO-NAPROXEN EC peut perturber la fécondité et n'est donc pas recommandé chez les femmes qui essaient de concevoir. On recommande donc d'envisager une interruption du traitement par PRO-NAPROXEN EC chez les femmes qui ont des

difficultés à tomber enceintes ou chez qui l'on tente de déterminer la raison de l'infertilité.
Voir [7.1.1 Grossesse](#).

Fonction respiratoire

Peu courant mais plus fréquent chez les asthmatiques qui ont des polypes nasaux, l'asthme induit par l'AAS est un signe très important de sensibilité à l'AAS ou aux autres AINS.

Sensibilité/Résistance

Réactions anaphylactoïdes : Comme dans le cas d'autres AINS en général, des réactions anaphylactoïdes ont été observées chez certains patients qui n'avaient jamais pris de naproxen auparavant. De même, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, ainsi que d'œdème de Quincke ont été signalés durant la période de pharmacovigilance chez des patients ayant reçu PRO-NAPROXEN EC. PRO-NAPROXEN EC NE DOIT PAS être administré aux patients qui présentent la triade de l'AAS. Ce complexe de symptômes survient habituellement chez les asthmatiques qui, après avoir pris de l'AAS ou un autre AINS, sont victimes de rhinite, avec ou sans polyposse nasale, ou de bronchospasmes graves, potentiellement mortels. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Intolérance à l'AAS : PRO-NAPROXEN EC NE DOIT PAS être administré aux patients présentant le syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhino-sinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. En outre, les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus courent le risque de subir une grave réaction, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable auparavant. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

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

Peau

Réactions cutanées graves : L'utilisation de certains AINS, comme le naproxen, a été associée, après leur commercialisation, à de rares cas de réactions cutanées graves, mortelles ou menaçant d'une manière ou une autre le pronostic vital, dont :

- le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)
- le syndrome de Stevens-Johnson,
- l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse,
- la dermatite exfoliative et
- l'érythème polymorphe.

Le risque que l'un de ces événements se produise semble être plus élevé au début du traitement, les cas survenant généralement au cours du premier mois. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent causal est supprimé et qu'un traitement approprié est amorcé. On doit donc informer les patients d'interrompre leur traitement dès qu'une éruption cutanée, une lésion des muqueuses ou tout autre signe d'hypersensibilité se manifeste, puis de communiquer immédiatement avec leur médecin, afin de subir des examens et de recevoir des instructions appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

Fièvre, éruption cutanée, lymphadénopathie et/ou œdème du visage constituent les symptômes typiques du syndrome DRESS, mais ils ne sont pas exclusifs, car d'autres manifestations cliniques — telles qu'hépatite, néphrite, anomalies hématologiques, myocardite ou myosite — peuvent également être observées. Les symptômes du DRESS peuvent parfois ressembler à une infection virale aiguë, et une éosinophilie est souvent présente. Étant donné que la présentation de ce trouble est variable, d'autres organes non mentionnés ici peuvent être touchés. Il est important de savoir que même si le patient ne présente aucun signe d'éruption cutanée, des manifestations précoces d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

L'administration de PRO-NAPROXEN EC est contre-indiquée durant le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel ainsi que de prolongation de l'accouchement. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#). Compte tenu du risque de dysfonctionnement rénal fœtal pouvant mener à un oligoamnios et, dans certains cas, à l'altération ou l'insuffisance rénale néonatale, on recommande de faire preuve de prudence si l'on prescrit PRO-NAPROXEN EC au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse et plus particulièrement entre le milieu (vers la vingtième semaine) et la fin du deuxième trimestre.

Des études publiées et des comptes rendus de pharmacovigilance font état d'une association entre l'utilisation d'AINS vers la vingtième semaine de la grossesse ou plus tard et un dysfonctionnement rénal fœtal menant à l'oligoamnios et, dans certains cas, à l'altération ou l'insuffisance rénale néonatale. Les AINS, a-t-on montré, causent une réduction importante de la production d'urine fœtale avant la réduction du volume du liquide amniotique. Un nombre limité de comptes rendus font également état de cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale néonatale sans oligoamnios, dont certains n'ont pas rétrocedé, même après que la mère eut cessé de prendre des AINS.

Bien que ces effets indésirables soient généralement observés dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement par les AINS, de rares cas d'oligoamnios ont été signalés au bout de 48 heures à peine. Les complications d'un oligoamnios prolongé peuvent comprendre, par exemple, la rétraction des membres et un retard de la maturation pulmonaire.

Certains cas d'insuffisance rénale signalés durant la période de pharmacovigilance ont nécessité une intervention vulnérante, comme l'exanguino-transfusion ou la dialyse.

Si l'on juge, après évaluation minutieuse du rapport entre les risques et les bienfaits, qu'un traitement par AINS doit être administré entre le milieu (c.-à-d. après environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre, on doit s'en tenir à la plus faible dose efficace et l'administrer pendant la plus courte période possible. On recommande également d'envisager une surveillance échographique du liquide amniotique si l'administration de PRO-NAPROXEN EC dépasse 48 heures et, en cas d'oligoamnios, d'interrompre l'administration des AINS et d'amorcer un traitement médical approprié.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse et/ou le développement embryofœtal. En effet, d'après les études épidémiologiques, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse entraînerait une augmentation du risque de fausse-couche et de malformations cardiaques.

Chez les animaux, on a montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes avant et après implantation, de même qu'une létalité embryofœtale. De plus, on a signalé une augmentation de l'incidence de diverses malformations chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse, malformations qui touchaient entre autres l'appareil cardiovasculaire.

PRO-NAPROXEN EC n'est pas recommandé durant le travail et l'accouchement, car en raison de leur effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, il peut altérer la circulation fœtale et inhiber les contractions utérines, et partant, augmenter le risque d'hémorragie utérine.

7.1.2 Allaitement

PRO-NAPROXEN EC est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Après examen des données soumises à Santé Canada, il appert que l'innocuité et l'efficacité du naproxen n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans (désignés sous les appellations de personnes âgées ou de patients âgés dans le présent document) et les patients vulnérables ou affaiblis risquent davantage de présenter certains des divers effets indésirables provoqués par les AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. D'ailleurs, la

plupart des complications fatales liées à l'appareil digestif touchent cette population, qui du reste présente également un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de la portion inférieure de l'œsophage. On conseille donc d'envisager de réduire la dose de départ chez ces patients, d'ajuster la posologie selon les besoins de chacun et de surveiller de près l'état du malade. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont de nature gastro-intestinale, l'ulcère gastrique ou duodénal, hémorragique ou non, étant le plus grave d'entre eux. Des décès ont été signalés, en particulier chez les personnes âgées.

Comme dans le cas de tous les agents de cette classe, la fréquence et la gravité des effets indésirables dépendent de plusieurs facteurs : la dose et la durée du traitement, l'âge du patient, son sexe et son état physique ainsi que la présence, le cas échéant, d'affections intercurrentes et de facteurs de risque individuels.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Dans le cadre d'une étude clinique, on a constaté que les réactions gastro-intestinales chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde étaient plus fréquentes et plus graves chez ceux qui prenaient des doses quotidiennes de naproxen de 1500 mg que chez ceux qui ne prenaient que 750 mg.

Les réactions indésirables signalées lors des essais cliniques contrôlés regroupant 960 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose recevant des comprimés standard de naproxen sont énumérés ci-dessous.

Tableau 2 — Effets indésirables fréquents (3 % à 9 % et 1 % à 3 %) signalés au cours des études cliniques

Système ou appareil	Fréquence (%)	Effets indésirables
Digestif	3 – 9	Brûlures d'estomac, constipation, douleur abdominale, nausées,
	1 – 3	Diarrhée, dyspepsie, stomatite, diverticulite, hémorragie gastro-intestinale
Système nerveux central	3 – 9	Céphalées, étourdissements, somnolence
	1 – 3	Sensation de tête légère, vertige, dépression, fatigue. Cas occasionnels d'interruption du traitement en raison de la gravité de ces effets (céphalées et étourdissements).
Peau	3 – 9	Prurit, ecchymoses, éruptions cutanées
	1 – 3	Transpiration, purpura
Cardiovasculaire	3 – 9	Dyspnée, œdème périphérique
	1 – 3	Palpitations
Sens spéciaux	3 – 9	Acouphène
	1 – 3	Trouble de l'audition
Effets généraux	1 – 3	Soif

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Tableau 3 — Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) signalés au cours des études cliniques

Système ou appareil	Effets indésirables
Digestif	Hémorragie gastro-intestinale, hématomèse, méléna, ulcération gastroduodénale avec ou sans hémorragie et/ou perforation, vomissements, stomatite ulcéreuse
Système nerveux central	Trouble de la concentration, malaise, myalgie, insomnie et dysfonctionnement cognitif (c.-à-d. diminution de l'attention, pertes de mémoire à court terme, difficulté à calculer)
Peau	Alopécie, urticaire, éruptions cutanées, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, dermatite par photosensibilité, dermatite exfoliative, érythème noueux
Foie	Anomalie des résultats de l'exploration hépatique, jaunisse, cholestase et hépatite
Cardiovasculaire	Insuffisance cardiaque congestive et vascularite
Reins	Glomérulonéphrite, hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, néphropathie et nécrose tubulaire
Sang	Éosinophilie, granulocytopenie, leucopénie, thrombocytopenie,

Système ou appareil	Effets indésirables
	agranulocytose, anémie aplasique et anémie hémolytique
Sens spéciaux	Trouble de l'audition et de la vue
Appareil reproducteur féminin	Stérilité
Effets généraux	Faiblesse musculaire, réactions anaphylactoïdes, troubles menstruels, hyperthermie (frissons et fièvre), œdème de Quincke, hyperglycémie, hypoglycémie et pneumonie à éosinophiles

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Ci-dessous figurent les effets indésirables additionnels graves temporellement associés au naproxen dont font état les comptes rendus de pharmacovigilance internationale. Comme ces événements sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec exactitude, ni d'établir clairement de relation causale avec l'exposition au naproxen.

Système ou appareil	Effets indésirables
Digestif	Inflammation, hémorragie (parfois mortelle, surtout chez les personnes âgées), ulcération, perforation et occlusion des voies gastro-intestinales hautes et basses. Œsophagite, gastrite, pancréatite, stomatite. Exacerbation de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Brûlures d'estomac, dyspepsie, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, hématomèse, méléna
Infections	Méningite aseptique
Troubles hématopoïétiques et lymphatiques	Agranulocytose, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie
Système immunitaire	Réactions anaphylactoïdes
Troubles métaboliques et nutritionnels	Hyperkaliémie
Troubles psychiatriques	Dépression, rêves étranges, insomnie
Troubles du système nerveux	Étourdissements, somnolence, céphalées, sensation de tête légère, névrite optique rétrobulbaire, convulsions, dysfonctionnement cognitif, troubles de la concentration
Troubles oculaires	Troubles de la vue, opacités cornéennes, papillite, œdème papillaire
Troubles auriculaires et labyrinthiques	Insuffisance auditive, troubles de l'audition, acouphène, vertige

Système ou appareil	Effets indésirables
Troubles cardiaques	Palpitations, insuffisance cardiaque signalée en association avec le traitement par AINS, insuffisance cardiaque congestive
Troubles vasculaires	Hypertension, vascularite Les données provenant des études cliniques et épidémiologiques laissent penser que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (en particulier en doses élevées et dans le cadre d'un traitement prolongé) peut être associée à une légère augmentation du risque d'accidents artériels thrombotiques (par exemple l'infarctus du myocarde ou l'AVC).
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée, œdème pulmonaire, asthme, pneumonie à éosinophiles
Troubles hépatobiliaires	Hépatite (ayant eu une issue fatale dans quelques cas), jaunisse
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Ecchymoses, démangeaisons (prurit), purpura, éruptions cutanées, transpiration, alopecie, nécrolyse épidermique, très rares cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, réactions bulleuses comprenant le syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, éruptions médicamenteuses fixes, lichen plan, réaction pustuleuse, éruptions cutanées, LÉD, urticaire, réactions de photosensibilité comprenant de rares cas évoquant la porphyrie cutanée tardive (« pseudoporphyrie ») ou l'épidermolyse bulleuse et œdème de Quincke En cas de fragilité cutanée, de cloques ou d'autres symptômes évocateurs de porphyrie, interrompre le traitement et surveiller l'état du patient.
Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs	Myalgie, faiblesse musculaire
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, néphropathie, insuffisance rénale, nécrose papillaire rénale
Troubles du système reproducteur et troubles mammaires	Stérilité féminine
Troubles généraux et problèmes	Œdème, soif, hyperthermie (frissons et

Systeme ou appareil d'administration	Effets indésirables
	fièvre), malaise
Épreuves de laboratoire	Anomalie des résultats de l'exploration hépatique, hausse de la créatinine sérique

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude spécifique ne s'est penchée sur la question de la conduite automobile ou de l'utilisation de machines. Les patients qui éprouvent des troubles de la vue ou d'autres perturbations du système nerveux central doivent éviter de s'engager dans ce type d'activité.

La consommation d'alcool en concomitance avec la prise d'AINS peut faire augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, entre autres d'ulcération et d'hémorragie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 4 — Interactions médicamenteuses potentielles ou établies

Nom du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autre AINS	EC	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante de PRO-NAPROXEN EC et d'un autre AINS (comme l'AAS ou l'ibuprofène) ne produit pas d'effet thérapeutique plus prononcé que l'utilisation d'un AINS seul. • L'utilisation d'un AINS en concomitance avec de l'AAS (tel qu'Aspirin) plutôt qu'en monothérapie a été associée à une hausse significative des effets indésirables GI. • D'après les données de pharmacodynamie clinique, l'administration concomitante de naproxen 	<ul style="list-style-type: none"> • En raison de la perturbation des effets antiplaquettaires de l'AAS durant la période de sevrage, il existe un risque accru d'effets cardiovasculaires après l'interruption du traitement par le naproxen. Par conséquent, si un patient sous cardioprotection par AAS à faible dose a besoin de prendre des analgésiques par intermittence, on doit envisager l'emploi d'un AINS qui n'a pas

Nom du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>pendant plus d'un jour consécutivement peut inhiber l'effet antiplaquettaire de l'AAS à faible dose, et cette inhibition peut persister pendant plusieurs jours après l'interruption du traitement par le naproxen. Voir 10.2 Pharmacodynamie.</p>	<p>d'incidence sur l'effet antiplaquettaire de l'AAS ou, si cela est approprié, l'emploi d'un analgésique n'appartenant pas à la classe des AINS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante de PRO-NAPROXEN et de doses analgésiques d'AAS ou d'un autre AINS n'est pas recommandée, en raison de l'augmentation du risque d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Inhibiteurs de l'ECA (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 et des bêtabloquants (incluant le propranolol). • Chez les personnes âgées ou les patients présentant une déplétion volumique ou une IR, l'administration concomitante d'un AINS et d'un IECA ou d'un ARA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et, possiblement, 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 doivent être surveillées de près (ainsi que les électrolytes) dans cette situation, car une hausse substantielle de la tension artérielle peut se produire à l'occasion. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Antiacides	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de certains antiacides (oxyde de magnésium ou hydroxyde d'aluminium) ou de sucralfate peut retarder l'absorption du naproxen. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de ces agents n'est pas recommandée.

Nom du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Anticoagulants	EC	<ul style="list-style-type: none"> Le naproxen et les anticoagulants comme la warfarine ont un effet synergique sur le saignement. Le risque d'hémorragie importante est plus élevé en cas d'administration concomitante de naproxen et d'anticoagulants qu'en cas d'utilisation de l'un ou l'autre de ces types d'agents en monothérapie. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller l'anticoagulation et le RNI et ajuster la dose de warfarine en conséquence. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS)	EC	<ul style="list-style-type: none"> L'administration concomitante de naproxen et d'agents antiplaquettaires augmente le risque de saignement par inhibition de la fonction plaquettaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les signes d'hémorragie. 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 causée par les AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la cyclosporine ou du tacrolimus. 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients doivent être sous surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire. Surveiller les signes de détérioration accrue de la fonction rénale.
Cholestyramine	N/A	<ul style="list-style-type: none"> L'administration concomitante de cholestyramine peut retarder l'absorption du naproxen. 	<ul style="list-style-type: none"> L'administration concomitante de ces agents n'est pas recommandée.
Digoxine	ÉC	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante de naproxen et de digoxine augmente, a-t-on signalé, la concentration sérique et 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"> Les études cliniques et les observations faites après la commercialisation montrent 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les signes de détérioration accrue de la fonction rénale en plus de

Nom du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> Cet effet peut être attribué au fait que les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines rénales. 	<p>vérifier l'efficacité des diurétiques, notamment leurs effets antihypertenseurs. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.</p>
Glucocorticoïdes	CT	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables GI tels qu'ulcération et saignement, en particulier chez les patients âgés (> 65 ans). 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les signes d'hémorragie, en particulier chez les patients de plus de 65 ans. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	ÉC	<ul style="list-style-type: none"> La libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Selon des études cas-témoins et des études de cohortes épidémiologiques, l'utilisation concomitante d'AINS et de médicaments qui perturbent le recaptage de la sérotonine peut potentialiser davantage le risque d'hémorragie que l'utilisation d'AINS seuls. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les signes d'hémorragie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Lithium	EC	<ul style="list-style-type: none"> Des cas d'augmentation des concentrations plasmatiques de lithium et de diminution de la clairance rénale du lithium induites par les AINS ont été observés. 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 de la synthèse des 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les concentrations plasmatiques de lithium lors de l'interruption ou de l'amorce d'un traitement par AINS.

Nom du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		prostaglandines rénales par les AINS.	
Médicaments liés à l'albumine	T	<ul style="list-style-type: none"> Le naproxen est un médicament fortement lié à l'albumine plasmatique; par conséquent, il existe théoriquement une possibilité 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 être sous étroite surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire.
Méthotrexate	N/A	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité du méthotrexate (p. ex. neutropénie, thrombocytopenie, dysfonctionnement rénal). 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les signes de toxicité du méthotrexate.
Pémétréxed		<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante de PRO-NAPROXEN EC et de pémétréxed peut augmenter le risque de myélosuppression et de toxicité rénale et GI associées au pémétréxed. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les signes de myélosuppression et de toxicité rénale et GI chez les patients atteints d'IR dont la clairance de la créatinine se situe entre 45 et 79 mL/min.
Probenécide	N/A	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation considérable de la demi-vie plasmatique de l'ibuprofène. 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients doivent être sous surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire.
Quinolones antibactériennes	ÉC	<ul style="list-style-type: none"> Des cas isolés de convulsions susceptibles d'avoir été dues à l'utilisation concomitante de quinolones d'AINS ont été signalés. 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients doivent être sous surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire.

Légende : AAS : acide acétylsalicylique; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; EC : essai clinique; EC : étude de cas; GI : gastro-intestinal; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IR : insuffisance rénale; ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine; RNI : rapport normalisé international; T : interaction théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

La prise concomitante d'aliments peut retarder l'absorption du naproxen, mais elle n'en diminue pas l'ampleur.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre le naproxen et les herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Temps de saignement : Le naproxen peut diminuer l'agrégation plaquettaire et prolonger le temps de saignement. Cet effet doit donc être gardé à l'esprit lors de la détermination du temps de saignement.

Test de Porter-Silber : En raison de l'interaction entre le médicament ou ses métabolites et le m-dinitrobenzène employé dans le test de Porter-Silber, le naproxen peut entraîner une augmentation de la valeur des taux urinaires de stéroïdes 17-cétogènes mesurés par cette épreuve. Bien que la mesure du 17-hydroxycorticostéroïde (test de Porter-Silber) ne semble pas être perturbée de manière artéfactuelle, on recommande de suspendre temporairement le traitement par le naproxen 72 heures avant l'exploration fonctionnelle surrénalienne si le test de Porter-Silber est utilisé.

Dosages urinaires de l'acide 5-hydroxy-indolacétique (5HIAA) : Le naproxen peut perturber certains types de dosage de l'acide 5-hydroxy-indolacétique. Cet effet doit donc être gardé à l'esprit lors de la détermination des taux d'acide 5-hydroxy-indolacétique.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

PRO-NAPROXEN EC renferme du naproxen, un dérivé de l'acide propionique de type arylacétique.

Le naproxen est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui possède des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Le mécanisme d'action du naproxen, comme celui des autres AINS, n'est pas complètement élucidé, mais pourrait être relié à l'inhibition de la prostaglandine-synthétase.

10.2 Pharmacodynamie

Un effet du naproxen sur l'activité antiplaquettaire de l'aspirine a été observé dans une étude au cours de laquelle, pendant 10 jours, des volontaires en bonne santé ont reçu une dose quotidienne de 220 mg de naproxen en concomitance avec de l'aspirine à libération immédiate à faible dose (81 mg). Ladite activité, mesurée par le pourcentage d'inhibition du thromboxane B2 sérique 24 heures après la dose du jour 10 est alors passée de 98,7 % avec l'aspirine seule, à 93,1 % avec le traitement concomitant naproxen plus aspirine. Cette interaction a été observée même après l'interruption de l'administration du naproxen le jour 11 (alors que les patients recevaient toujours l'aspirine), mais la situation s'est normalisée au jour 13. Dans la même étude, l'interaction était plus marquée lorsque les patients recevaient le naproxen 30 minutes avant l'aspirine [98,7 % c. 87,7 %], et minimale lorsque c'était l'aspirine qui était administrée 30 minutes avant le naproxen [98,7 % c. 95,5 %].

Dans le cas d'une dose biquotidienne de 220 mg de naproxen administrée en concomitance avec de l'aspirine à libération immédiate à faible dose (première dose de naproxen administrée 30 minutes avant l'aspirine), l'interaction était minimale 24 heures après l'administration de la dose du jour 10 [98,7 % c. 95,7 %]. Elle était cependant plus importante après l'interruption de l'administration du naproxen (sevrage) le jour 11 [98,7 % c. 84,3 %], et ne s'est pas entièrement normalisée le jour 13 [98,5 % c. 90,7 %]. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le naproxen est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif. Après l'administration orale de naproxen (à libération standard), les concentrations plasmatiques maximales du naproxen anionique sont obtenues en 2 à 4 heures et l'état d'équilibre est normalement atteint après 4 ou 5 doses. La concentration plasmatique de naproxen et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps augmentent de façon linéaire avec la dose jusqu'à concurrence de 500 mg deux fois par jour, mais elles plafonnent lorsque les doses administrées sont plus importantes. La demi-vie biologique moyenne du naproxen anionique chez l'humain est d'environ 13 heures, et aux concentrations thérapeutiques, plus de 99 % du médicament est lié à l'albumine.

Le naproxen entérosoluble a été conçu en vue d'une dispersion et d'une dissolution dans l'intestin grêle plutôt que l'estomac, de sorte que l'absorption est retardée jusqu'à ce que l'estomac soit vide. Les comprimés de naproxen entérosolubles se sont avérés bioéquivalents par rapport aux comprimés standard de 375 mg et 500 mg, sauf en ce qui a trait au t_{max} . Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) obtenues après l'administration d'un comprimé entérosoluble de 375 mg, de deux comprimés entérosolubles de 250 mg et de un comprimé entérosoluble de 500 mg étaient respectivement de 47,9, 58,2 et 60,7 $\mu\text{g/mL}$, tandis que les C_{max} obtenues après l'administration des comprimés standard à libération immédiate dosés à 375 mg et 500 mg étaient respectivement de 46,6 et 63,1 $\mu\text{g/mL}$. Les t_{max} étaient de 4,5, 4,2 et 4,2 heures pour les préparations entérosolubles respectives comparativement à 2,3 et 2,6

heures pour les comprimés standard. À l'état d'équilibre (doses multiples), la préparation de naproxen entérosoluble et celle du naproxen standard étaient équivalentes eu égard à la C_{max} , la C_{moy} , le rapport C_{max}/C_{moy} , l' ASC_{0-12h} et la demi-vie. En outre, les fluctuations des taux plasmatiques autour de la C_{moy} étaient considérablement plus faibles avec le naproxen entérosoluble qu'avec le naproxen standard (49,3 % contre 85,3 %). L'administration d'aliments ou d'un antiacide en concomitance avec les comprimés de naproxen entérosolubles à 500 mg n'a pas modifié le degré d'absorption du naproxen par rapport à l'administration à jeun. Toutefois, l'administration d'un antiacide a entraîné une augmentation de la C_{max} (70,7 par rapport à 58,5 $\mu\text{g/mL}$) et une diminution du t_{max} (5,2 par rapport à 8,7 heures) par comparaison à l'administration à jeun. En ce qui concerne la prise du médicament à jeun, le t_{max} moyen a été prolongé après un repas riche en matières grasses (à jeun : 5,6 à 8,7 h; après un repas : 9,2 à 10,8 h) alors que la C_{max} et l' ASC moyennes étaient bioéquivalentes.

Distribution

Le volume de distribution du naproxen est de 0,16 L/kg. Aux concentrations thérapeutiques, plus de 99 % du naproxen est lié à l'albumine. En raison d'une augmentation de la clairance due à la saturation des sites de liaison aux protéines plasmatiques, les concentrations plasmatiques observées lorsque la dose dépasse 500 mg/jour sont inférieures à ce qu'elles seraient en cas de hausse proportionnelle à la dose.

Du naproxen anionique a été décelé dans le lait maternel, en concentrations équivalant à environ 1 % de la concentration plasmatique maximale. Voir [7.1.2 Allaitement](#).

Métabolisme

Le naproxen subit un métabolisme hépatique important, qui le convertit en 6-*O*-desméthylnaproxen. Ni la molécule mère, ni ses métabolites n'induisent les enzymes du métabolisme. Par ailleurs, le naproxen et le 6-*O*-desméthylnaproxen sont tous deux métabolisés à leur tour, chacun formant un conjugué acylglucuronide.

Élimination

Chez l'être humain, la demi-vie biologique moyenne de l'anion est d'environ 13 heures. La clairance du naproxen est de 0,13 mL/min/kg. Environ 95 % de la dose est excrétée dans l'urine, essentiellement sous forme de naproxen, de 6-*O*-desméthylnaproxen ou de leurs conjugués. La vitesse d'excrétion coïncide de près avec la vitesse d'élimination plasmatique du médicament. De plus petites quantités, soit 3 % ou moins de la dose administrée, sont excrétées dans les fèces. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, les métabolites peuvent s'accumuler. Une étude de 28 jours évaluant la perte de globules rouges marqués au ^{51}Cr dans les selles a été menée chez 20 patients recevant des comprimés de 750 mg de naproxen à libération prolongée. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les patients de ≤ 60 ans et les patients de > 60 ans relativement à la perte de globules rouges.

Populations et cas particuliers

Enfants : Bien que la clairance soit généralement plus élevée chez les enfants que chez les adultes, le profil pharmacocinétique du naproxen observé chez les enfants de 5 à 16 ans atteints d'arthrite est similaire à celui observé chez les adultes. Le naproxen n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacocinétique chez les enfants de moins de 5 ans. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Personnes âgées : Les études montrent que la concentration plasmatique totale du naproxen demeure inchangée chez les personnes âgées, mais que la fraction non liée du naproxen augmente. Cela dit, la fraction libre de naproxen représente moins de 1 % de la concentration totale de naproxen. Chez les personnes âgées, la concentration minimale de naproxen non lié va de 0,12 % à 0,19 % de la concentration de naproxen totale, tandis que chez les sujets plus jeunes, cette plage est de 0,05 % à 0,075 %.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du naproxen n'a pas été établie chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique.

L'hépatopathie alcoolique chronique, et probablement aussi d'autres affections associées à une diminution ou à une anomalie des protéines plasmatiques (albumine), réduit la concentration plasmatique totale de naproxen, mais augmente celle du naproxen non lié.

Insuffisance rénale : Étant donné que le naproxen et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins, il existe une possibilité d'accumulation du médicament en présence d'insuffisance rénale. L'élimination du naproxen accuse une diminution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Comprimés PRO-NAPROXEN EC : Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Ranger hors de la portée des enfants.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

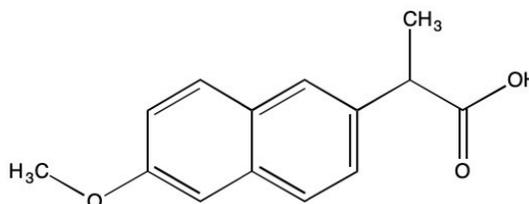
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Naproxen

Dénomination systématique : Acide (+)-6-méthoxy- α -méthyl-2-naphtalèneacétique

Formule et masse moléculaires : $C_{14}H_{14}O_3$; 230,27 g / mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques : Le naproxen est une poudre cristalline blanche inodore ayant un point de fusion de 152 °C à 158 °C. Très liposoluble, il se dissout très peu dans l'eau à faible pH, mais beaucoup plus à pH élevé.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'essais cliniques en vertu desquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de naproxen entérosolubles à 500 mg — PRO-NAPROXEN EC (Pro Doc Ltée) et NAPROSYN® E (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude comparative de biodisponibilité croisée à deux facteurs menée chez des sujets à jeun.

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		
	PRO-NAPROXEN EC 1 × 500 mg	Naprosyn® E** 1 × 500 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC _T (µg•h/mL)	9 96,89 1006,91 (14,4)	991,73 998,84 (12,1)	100,5
ASC _I (µg•h/mL)	1060,37 1073,23 (15,9)	1048,40 1056,01 (12,1)	101,1
C _{max} (µg/mL)	53,57 54,68 (21,5)	52,50 53,77 (22,1)	102,0
t _{max} * (h)	5,39 (2,85)	5,00 (1,97)	-
t _½ (h)	17,68 (4,42)	16,61(2,65)	-
* Les paramètres t _{max} et t _½ sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (± ÉT). **Naprosyn® E 500 mg est fabriqué par Hoffman-La Roche Limitée, Mississauga, Ontario, Canada.			

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de naproxen entérosolubles à 500 mg — PRO-NAPROXEN EC (Pro Doc Ltée.) et NAPROSYN® E (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada) — mesurés dans le cadre d'une autre étude comparative de biodisponibilité croisée à deux facteurs, menée cette fois chez des sujets non à jeun.

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		
	PRO-NAPROXEN EC 1 × 500 mg	Naprosyn® E** 1 × 500 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC _T (µg•h/mL)	1154,1 1176,9 (20)	1099,5 1146,4 (29)	105 %
ASC _i (µg•h/mL)	1212,7 1237,3 (21)	1158,7 1207,6 (30)	105 %
C _{max} (µg/mL)	57,42 59,41 (24)	56,50 62,05 (35)	102 %
t _{max} * (h)	12,5 (87)	14,2 (107)	-
t _½ (h)	18,2 (21)	18,0 (19)	-

* Les paramètres t_{max} et t_½ sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (± ÉT).

**Naprosyn® E 500 mg est fabriqué par Hoffman-La Roche Limitée, Mississauga, Ontario, Canada.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë chez l'animal

La DL₅₀ du naproxen chez divers animaux s'établit comme suit :

Hamster	4110 mg/kg
Rat	543 mg/kg
Chien	> 1000 mg/kg
Souris	1234 mg/kg

Toxicité orale subaiguë et toxicité orale chronique

Les principaux effets pathologiques observés dans les études sur la toxicité du naproxen administré par voie orale sur une courte ou une longue période chez divers animaux sont l'irritation et l'ulcération gastro-intestinales. Allant de l'hyperhémie à la perforation et à la péritonite, les lésions observées siégeaient surtout dans l'intestin grêle.

Quelques cas de néphropathie ont été observés chez les rats, les souris et les lapins ayant reçu de fortes doses, mais non chez le singe rhésus, ni chez le porc miniature. Les altérations pathologiques observées chez les animaux affectés touchaient le cortex ainsi que les papilles rénales. Des foyers nécrotiques touchant le tissu cortical et le tissu papillaire ont été notés chez certains rats examinés 14 jours après qu'ils eurent reçu une dose orale unique de ≥ 230 mg/kg de naproxen. Une dilatation des tubules (ectasie) a été constatée chez des lapins ayant reçu des doses orales quotidiennes de ≥ 200 mg/kg de naproxen pendant 14 jours. Un patron de diffraction semblable à celui du naproxen cristallin a été observé à l'examen du tissu rénal non fixé provenant de lapins ayant reçu le traitement précité, ce qui donne à penser que l'ectasie tubulaire observée constitue une réaction physique causée par le dépôt de naproxen excrété dans les tubules.

Chez la souris, les reins des animaux ayant reçu des doses orales de naproxen de ≥ 120 mg/kg/jour pendant 6 mois étaient caractérisés par un petit nombre non dose-dépendant de foyers sclérotiques du cortex et de foyers nécrotiques de l'extrémité des papilles. L'administration chronique de fortes doses chez la souris semble être associée à une exacerbation des cas de néphropathie spontanée.

De larges variations dans la sensibilité aux lésions gastro-intestinales induites par le naproxen ont été constatées chez les diverses espèces étudiées. Par exemple, les rats ont bien toléré le naproxen administré à la dose de 30 mg/kg/jour pendant 90 jours, mais la même dose s'est avérée ulcérogène chez les rats qui l'ont reçue pendant 6 mois. Singe rhésus et porc miniature n'ont présenté aucun signe pathologique significatif après l'administration de 45 mg/kg/jour de naproxen pendant 30 jours. La même dose de naproxen a été tolérée par des porcs miniatures qui l'ont reçue quotidiennement pendant 1 an, sans d'ailleurs présenter de signes évidents d'effets indésirables. Chez le singe rhésus, l'administration biquotidienne de doses allant jusqu'à 120 mg/kg/jour pendant 6 mois n'a produit aucun signe clinique ou histopathologique d'irritation gastro-intestinale, mais la présence de sang occulte dans les selles a été plus fréquente chez ces animaux que chez le groupe témoin. Chez les lapins, la dose orale maximale répétée qui a été tolérée est de 200 mg/kg/jour. Les souris ont toléré des doses orales de 240 mg/kg/jour pendant 6 mois. Chez les lapins et les souris, une toxicité gastro-intestinale et rénale a été signalée à ces doses. D'autre part, chez les chiens, une dose de 5,0 mg/kg/jour se rapproche de la dose maximale tolérée. Cette prédisposition particulière du chien aux effets gastro-intestinaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens a aussi été démontrée avec l'indométacine et l'ibuprofène. Cette sensibilité particulière du chien aux effets gastro-intestinaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens a également été mise en évidence avec

l'indométacine et l'ibuprofène.

Or chez le chien, la demi-vie plasmatique du naproxen est considérablement plus longue que chez le rat, le cochon d'Inde, le porc miniature, le singe et l'homme. Et il en va de même de l'ibuprofène chez le chien, par comparaison avec le rat et l'homme. De plus, parmi les espèces citées, seul le chien excrète le naproxen en quantités importante dans les fèces (50 %). Chez le rat, le cochon d'Inde, le porc miniature, le singe et l'homme, l'excrétion a plutôt lieu dans l'urine, où se retrouve 86 % à 94 % de la dose administrée. Il est donc possible que le présumé cycle entérohépatique du naproxen chez le chien (à en juger d'après l'excrétion fécale) constitue un facteur majeur concourant à la sensibilité de cette espèce à l'irritation gastro-intestinale causée par le médicament.

Les altérations pathologiques observées dans la rate et les ganglions lymphatiques mésentériques, de même que l'inflammation du péritoine et les adhérences péritonéales ont été considérées comme une manifestation clairement secondaire aux effets de l'administration de doses élevées de naproxen sur le tractus gastro-intestinal. Une diminution modérée du poids des glandes sexuelles secondaires a été observée dans certaines études chez les rats et les chiens mâles ayant été traités par le naproxen. Sur le plan histologique, les glandes affectées présentaient, dans certains cas, une atrophie et/ou une hypoplasie caractérisée par une diminution du matériel sécrétoire. Il est très peu probable que cet effet résulte d'un effet œstrogène du naproxen, car cet agent n'a présenté aucune activité œstrogénique dans les essais biologiques standard. Quoi qu'il en soit, l'administration de doses quotidiennes de naproxen allant jusqu'à 30 mg/kg pendant 60 jours avant l'accouplement n'a eu aucun effet sur la fécondité des rats mâles, non plus que sur leur performance de reproduction. Ces résultats témoignent de l'intégrité physiologique de l'ensemble de l'appareil reproducteur du rat mâle après administration de naproxen pendant toute la durée de la spermatogenèse.

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

Carcinogénicité

Pendant 24 mois, des rats Sprague-Dawley ont reçu des doses de naproxen de 8, 16 ou 24 mg/kg/jour par le biais de leur alimentation, traitement qui n'a entraîné aucun effet carcinogène.

Génotoxicité

Aucun effet mutagène n'a été mis en évidence chez *Salmonella typhimurium* (5 lignées cellulaires) et *Saccharomyces cerevisiae* (1 lignée cellulaire) ni dans le test du lymphome de la souris.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

L'administration, chez des lapines, de doses quotidiennes orales de naproxen de 15, 30 ou 60 mg/kg à partir de la 2^e semaine avant l'accouplement jusqu'au 20^e jour de la grossesse n'a eu aucun effet négatif sur la fécondité et la gestation, non plus que sur le nombre de fœtus vivants à la naissance.

Ni la viabilité des petits, ni l'indice de lactation, et ni le rapport entre le nombre de mâles et de femelles ou le gain pondéral des rejetons n'ont été affectés par l'administration, à partir de la fin de la grossesse jusqu'à la fin du sevrage, de doses orales quotidiennes de naproxen allant jusqu'à 20 mg/kg dans le cadre d'une étude périnatale et postnatale menée chez le rat.

On a cependant observé une légère augmentation de la période de gestation chez les femelles ayant reçu la dose de 10 ou de 20 mg/kg, et, dans le groupe ayant reçu 10 mg/kg, le nombre de mort-nés a accusé une augmentation significative.

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

Selon de récentes données, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines causée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens pourrait être associée à une diminution de la contractilité utérine. Par conséquent, l'administration de naproxen chez le rat pourrait retarder le déclenchement du travail sans causer davantage de décès maternels ou fœtaux que ce qu'on observe dans les groupes témoins. Or comme il a été démontré que le naproxen inhibe la synthèse des prostaglandines *in vitro*, d'aucuns ont suggéré que les effets du naproxen sur la contractilité utérine procèdent de ce mécanisme.

Il semble donc que ce soit la dystocie, plutôt qu'un effet toxique direct du composé, qui soit à l'origine des décès maternels et fœtaux constatés chez les rates traitées par le naproxen. Ce phénomène n'est pas unique au naproxen, car des résultats comparables ont été obtenus chez le rat avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens d'usage courant

Au cours des études de tératologie, l'administration de doses quotidiennes orales de naproxen allant jusqu'à 20 mg/kg durant la période d'organogenèse chez des rates et des lapines n'a entraîné aucune anomalie squelettique ou viscérale ni lésion pathologique chez les fœtus. De plus, aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement et les groupes témoins relativement au nombre de fœtus vivants à la naissance et de résorptions, au poids des petits ou de la distance entre l'anus et les organes génitaux des rejetons.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie de Naprosyn® (comprimés entérosolubles de 375 et de 500 mg et comprimés à libération prolongée de 750 mg), par Atnahs Pharma UK Limited, Numéro de contrôle de la présentation : 255330 (10 janvier 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrPRO-NAPROXEN EC

Comprimés entérosolubles de naproxen

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **PRO-NAPROXEN EC**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **PRO-NAPROXEN EC**.

Mises en garde et précautions importantes

Troubles cardiaques et vasculaires

- PRO-NAPROXEN EC peut causer des problèmes cardiaques et vasculaires mortels, tels que crise cardiaque, AVC, caillots sanguins, hypertension et insuffisance cardiaque.
- Le risque de problèmes cardiaques est plus élevé si PRO-NAPROXEN EC est employé pendant de longues périodes et/ou s'il est administré en doses élevées et/ou utilisé chez des personnes atteintes de cardiopathie.
- Si vous souffrez ou avez déjà souffert d'un problème cardiaque, d'hypertension ou de diabète, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

Problèmes gastro-intestinaux

- PRO-NAPROXEN EC peut causer certains problèmes gastro-intestinaux tels qu'ulcères, inflammation, hémorragie, perforation, occlusion ou douleur.

Si vous avez des problèmes de santé ou prenez des médicaments, informez-en votre professionnel de la santé.

Grossesse

- NE PRENEZ PAS PRO-NAPROXEN EC si vous êtes enceinte et que votre grossesse est avancée (28 semaines ou plus).
- Si vous êtes enceinte depuis moins de 28 semaines, ne prenez PRO-NAPROXEN EC que sur la recommandation de votre professionnel de la santé.
- Les médicaments tels que PRO-NAPROXEN EC peuvent causer du tort à votre personne ainsi qu'à votre bébé. Si PRO-NAPROXEN EC vous est prescrit pendant cette période, votre professionnel de la santé devra surveiller votre état de santé de près, de même que celui de votre bébé (ce qui comprend la mesure du volume de liquide amniotique).

- Si vous devenez enceinte pendant le traitement par PRO-NAPROXEN EC, ou si vous pensez l'être ou planifiez une grossesse, faites-le immédiatement savoir à votre professionnel de la santé.

À quoi PRO-NAPROXEN EC sert-il?

PRO-NAPROXEN EC est utilisé chez les adultes pour :

- Traiter les signes et symptômes de troubles arthritiques, tels que :
 - arthrose;
 - polyarthrite rhumatoïde;
 - spondylarthrite ankylosante.
- Soulager :
 - les courbatures et les douleurs mineures dans les muscles, les os et les articulations;
 - les douleurs légères ou modérées accompagnées d'inflammation dans les cas d'entorse et de foulures ou de crampes menstruelles (dysménorrhée primitive).

Comment PRO-NAPROXEN EC agit-il?

- PRO-NAPROXEN EC (naproxen) appartient à un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce sont des médicaments qui peuvent réduire la production, par le corps, de certaines substances chimiques qui causent la douleur et l'enflure.
- PRO-NAPROXEN EC ne traite que les symptômes et soulagent la douleur et l'inflammation tant et aussi longtemps que dure le traitement. PRO-NAPROXEN EC ne guérit pas la maladie et ne l'empêche pas de s'aggraver.

Quels sont les ingrédients de PRO-NAPROXEN EC?

Ingrédient médicinal : Naproxen

Ingrédients non médicinaux :

- Les comprimés PRO-NAPROXEN EC contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : Blanc chromatique DEB 5018 WE, croscarmellose sodique (Ac-Di-Sol), Dri Klear 042, Eudragit L30D, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

PRO-NAPROXEN EC est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

- Comprimés entérosolubles de 500 mg.

Vous ne devez pas prendre PRO-NAPROXEN EC si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- Chirurgie cardiaque (pontage) récente ou prochaine;
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- Hémorragie cérébrale ou autres troubles hémorragiques;
- Grossesse en cours (depuis 28 semaines ou plus);
- Allaitement (en cours ou prévu);
- Allergie au naproxen, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant;
- Antécédents d'asthme, d'urticaire, de polypes nasaux, d'œdème des sinus, de symptômes de réaction allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou de tout autre AINS;
- Ulcères gastriques ou intestinaux actifs;
- Hémorragie gastrique ou intestinale active;
- Maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse);
- Maladie du foie (active ou grave);
- Maladie rénale (grave ou en voie de le devenir);
- Hypertension (taux de potassium sanguin élevé);
- Âge inférieur à 18 ans.

Avant de prendre PRO-NAPROXEN EC, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

- faites de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie ou du diabète;
- souffrez ou avez des antécédents de crise cardiaque, douleur thoracique, maladie cardiaque, AVC ou insuffisance cardiaque;
- avez une mauvaise circulation dans les membres (comme les mains ou les pieds);
- fumez ou êtes un ex-fumeur;
- consommez beaucoup d'alcool;
- avez une infection gastrique;
- êtes atteint de troubles hépatiques ou rénaux, avez des problèmes urinaires ou êtes déshydraté;
- avez des antécédents d'ulcère ou d'hémorragie gastrique ou intestinale (intestin grêle ou côlon);
- avez d'autres problèmes hémorragiques ou sanguins;

- êtes asthmatique;
- êtes enceinte, si vous le devenez ou si vous planifiez une grossesse durant le traitement par PRO-NAPROXEN EC;
- avez des troubles du système immunitaire.

Autres mises en garde pertinentes

Effets secondaires graves : PRO-NAPROXEN EC peut causer de graves effets secondaires, tels que :

- **Troubles sanguins et troubles hémorragiques**
 - PRO-NAPROXEN EC peut causer des troubles sanguins, des hémorragies et des hémorragies prolongées.
 - La prise de PRO-NAPROXEN EC avec les médicaments suivants peut augmenter le risque d'hémorragie :
 - anticoagulants (utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins), corticostéroïdes (médicaments anti-inflammatoires) ou antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).
- **Réactions cutanées graves :** De rares cas de réactions allergiques ou cutanées graves et menaçant le pronostic vital ont été signalés avec certains AINS tels que PRO-NAPROXEN EC.
- Le plus souvent, ces problèmes cutanés surviennent pendant le premier mois du traitement. Si vous observez une modification cutanée quelconque, que ce soit pendant le traitement ou après, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement.
- PRO-NAPROXEN EC peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. Le soleil et les lampes solaires peuvent causer des brûlures, des ampoules cutanées, des éruptions cutanées, de la rougeur, des démangeaisons ou un changement de couleur de la peau, ou encore une altération de la vue. Si vous faites une réaction au soleil, consultez votre professionnel de la santé.
- **Bilans de santé et examens :** Pendant le traitement par PRO-NAPROXEN EC, vous devrez rendre régulièrement visite à votre professionnel de la santé, afin que celui-ci puisse surveiller votre santé. Pour ce faire, votre professionnel de la santé :
 - mesurera votre tension artérielle;
 - examinera votre vue, car PRO-NAPROXEN EC peut causer une diminution de la vue ou la rendre floue;
 - vous prescrira des tests de sang et d'urine, afin de vérifier l'état de votre foie, de vos reins et de votre sang.

- **Chirurgie** : Mentionnez à tout médecin, dentiste, pharmacien ou autre professionnel de la santé que vous consultez que vous prenez ce médicament. Ceci est particulièrement important si vous êtes appelé à subir une chirurgie cardiaque.
- **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines** : PRO-NAPROXEN EC peut causer des problèmes oculaires et des troubles du système nerveux tels que fatigue, troubles du sommeil, vue brouillée, étourdissements (vertiges), problèmes auditifs ou dépression. Faites preuve de prudence si vous devez conduire ou effectuer toute autre activité qui nécessite de la vigilance. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère après la prise de PRO-NAPROXEN EC, **abstenez-vous** de conduire ou d'utiliser des machines.
- **Fertilité féminine** : PRO-NAPROXEN EC peut affecter la fertilité des femmes. Si vous êtes une femme, cela signifie que vous pourriez avoir de la difficulté à concevoir un enfant. Si tel est le cas, vous pourriez devoir cesser la prise de PRO-NAPROXEN EC. Si vous avez des questions à ce sujet, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé.
- **Adultes (≥ 65 ans)** : Les effets indésirables tels que les troubles gastro-intestinaux peuvent être plus fréquents chez les personnes âgées. Pour cette raison, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose de PRO-NAPROXEN EC plus faible pour commencer. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé tout au long du traitement ainsi qu'après.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec PRO-NAPROXEN EC:

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation, comme :
 - le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène ou le naproxen
- Antiacides, utilisés pour traiter les symptômes causés par un excès d'acide gastrique
- Antidépresseurs (médicaments employés pour traiter la dépression), tels que citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline et lithium
- Médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension comme l'énalapril, le ramipril, le candésartan, l'irbésartan, le propranolol
- Médicaments utilisés pour éclaircir le sang ou prévenir la formation de caillots sanguins, comme la warfarine, l'AAS, le clopidogrel
- Médicaments employés pour éliminer l'excès de liquide (diurétiques), comme le furosémide, l'hydrochlorothiazide

- Médicaments servant au traitement du diabète, comme les sulfonylurées ou les autres hypoglycémisants oraux
- Médicaments pour le traitement des infections bactériennes (antibiotiques), comme les quinolones ou les sulfamides
- Médicaments destinés à prévenir le rejet d'organe, comme le tacrolimus et la cyclosporine.
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes, comme la prednisone), utilisés comme anti-inflammatoires
- Cholestyramine, employée pour abaisser les taux de cholestérol
- Digoxine, agent utilisé pour le traitement des troubles cardiaques
- Hydantoïnes, utilisées pour le traitement des crises d'épilepsie
- Médicaments utilisés pour traiter différents types de cancer, comme le méthotrexate et le pémétréxed
- Contraceptifs oraux, employés pour prévenir la grossesse
- Probénécide, agent utilisé pour la prévention de la goutte
- Alcool

Utilisation de PRO-NAPROXEN EC :

- Prenez PRO-NAPROXEN EC en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé. Normalement, il devrait vous recommander la plus faible dose et la plus courte durée de traitement possible.
- Les comprimés PRO-NAPROXEN EC ne doivent pas être divisés, mâchés ou écrasés, mais plutôt avalés entiers avec de la nourriture ou du lait.
- **Ce médicament a été prescrit pour vous uniquement. Ne le donnez JAMAIS à une autre personne, car même si ses symptômes s'apparentent aux vôtres, ce médicament pourrait lui faire plus de tort que de bien.**
- Si vous prenez PRO-NAPROXEN EC pendant plus de 7 jours, consultez votre professionnel de la santé régulièrement afin de déterminer si ce médicament vous est utile et s'il cause des effets indésirables.

Dose habituelle :

Adultes de 18 ans et plus :

- Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient le mieux en fonction de votre état.
- Il se pourrait que votre professionnel de la santé diminue la dose ou interrompe le traitement temporairement ou définitivement dans les situations suivantes :
 - vous avez des effets secondaires graves; ou
 - votre maladie s'aggrave.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de PRO-NAPROXEN EC, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous avez oublié une dose de PRO-NAPROXEN EC, prenez-la dès que possible. Prenez ensuite la suivante à l'heure habituelle.
- Si l'heure de la prochaine dose approche, laissez tomber la dose oubliée. Prenez ensuite la suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas deux doses en même temps pour tenter de vous rattraper.

Effets secondaires possibles de PRO-NAPROXEN EC

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de PRO-NAPROXEN EC. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, malaise gastrique/douleur abdominale, brûlures d'estomac, indigestion, sensation de plénitude gastrique
- Maux de tête, étourdissements, sensation de tête légère
- Sensation de brûlure, de piqûre, d'engourdissement
- Confusion, difficulté à se concentrer ou à penser, perte de mémoire à court terme, nervosité
- Ecchymoses (bleus)
 - Éruptions cutanées
 - Modification du goût, soif, sécheresse buccale
 - Douleur musculaire
 - Lésions buccales
 - Perte de cheveux
 - Augmentation de la transpiration
 - Troubles menstruels (femmes)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes gastro-intestinaux (GI) (saignement, occlusion, perforation, ulcération ou inflammation des voies GI) : Vomissements sanguinolents, selles goudroneuses ou sanguinolentes, étourdissements, douleur à l'estomac, ballonnement, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, frissons ou fièvre.		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : Fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur à la poitrine	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques graves) : Respiration sifflante soudaine et douleur ou serrement dans la poitrine; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, enflure ou réaction anaphylactique/choc.			✓
Méningite aseptique (inflammation de la couche protectrice du cerveau non causée par une infection) : Maux de tête, raideur de la nuque, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience.		✓	
Problèmes de sang (faible nombre de globules rouges et/ou blancs ou de plaquettes) : Sensation de fatigue ou de faiblesse, pâleur de la peau, ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude lors d'une blessure, fièvre, frissons.		✓	
Insuffisance cardiaque congestive (incapacité du cœur à pomper le sang aussi efficacement qu'il le devrait) : Essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, diminution de la capacité de fournir un effort.			✓
Cystite (infection de la vessie) : Besoin accru d'uriner, douleur au bassin ou dans le bas du dos, mictions fréquentes durant la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure ou de douleur lors de la miction.		✓	
Dépression (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, diminution de la libido et idées de mort ou pensées suicidaires.		✓	
Problèmes/troubles rénaux (y compris l'insuffisance rénale) : Nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, sécheresse cutanée, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (due à la rétention liquidienne), perte d'appétit, modifications de l'état mental (sommolence, confusion, coma).		✓	
Problèmes hépatiques (comprenant l'hépatite, l'insuffisance hépatique et la cholestase) : Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (ictère), douleur ou enflure dans la partie supérieure		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
droite de la poitrine, nausées ou vomissements, urine plus foncée que d'habitude, fatigue inhabituelle.			
Problèmes pulmonaires, asthme : Essoufflement accru, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux et oppression thoracique, fréquence cardiaque irrégulière.			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : Sensation de pression ou de douleur constrictive entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau froide et moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et possibilité de fréquence cardiaque irrégulière.			✓
Accident vasculaire cérébral (hémorragie ou formation d'un caillot sanguin dans le cerveau) : Engourdissement, faiblesse ou picotement soudains au niveau du visage, du bras ou de la jambe, se manifestant en particulier d'un seul côté du corps, mal de tête soudain, vue floue, difficulté à avaler ou à parler ou léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, problème de compréhension, difficulté à marcher et perte de l'équilibre.			✓
Acouphène (problèmes auditifs) : Sensation auditive comprenant tintement, bourdonnement, cliquetis et sifflement; perte auditive.		✓	
Vertige (étourdissement donnant la sensation que tout tourne autour de soi, sensation de tête légère)		✓	
RARE			
Réactions cutanées graves : Fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, sensation grippale, cloques et peau qui pèle – peut débuter dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager à d'autres parties du corps –, enflure du visage et/ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, diminution de la fréquence des mictions, diminution de la quantité d'urine ou urine foncée, urticaire, peau érythémateuse ou sèche et prurigineuse, taches rouges ou violacées sur la peau.			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation

Les comprimés PRO-NAPROXEN EC doit être conservés à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans un endroit sec.

Ne gardez pas de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Tout médicament périmé ou inutilisé doit être retourné à votre pharmacien.

Rangez ce médicament hors de la portée des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de PRO-NAPROXEN EC :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le patient, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou communiquez avec Pro Doc Ltée au : 1-800-361-8559, <http://www.prodoc.qc.ca> ou medinfo@prodoc.qc.ca.

Ce dépliant a été rédigé par Pro Doc Ltée, Laval (Québec) Canada, H7L 3W9.
Dernière révision : 07 mars 2023