

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR**

Naproxène / Esoméprazole (sous forme d'esoméprazole magnésien)

Comprimés à libération modifiée, 375 mg de naproxène / 20 mg d'esoméprazole et 500 mg de naproxène / 20 mg d'esoméprazole, Orale

AINS et inhibiteur de l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase

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

Date d'approbation initiale :  
08 FEB 2017

Date de révision :  
04 JUL 2023

N° de contrôle de la présentation : 273201

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</a>	2023-07
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire</a>	2023-07
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau</a>	2023-07
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières</a>	2023-07

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	22
7.1.1 Femmes enceintes .....	22
7.1.2 Allaitement.....	23
7.1.3 Enfants .....	23
7.1.4 Personnes âgées.....	23
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>24</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	24
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	24
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	28
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>30</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	30
9.3 Interactions médicament-comportement .....	31
9.4 Interactions médicament-médicament .....	31

9.5	Interactions médicament-aliment .....	36
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	36
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	36
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>36</b>
10.1	Mode d'action .....	36
10.2	Pharmacodynamie .....	37
10.3	Pharmacocinétique .....	39
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>43</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>43</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>44</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>44</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>45</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	45
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	52
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>58</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>62</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>63</b>

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

### **1 INDICATIONS**

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène/esoméprazole) est indiqué pour le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante et pour la diminution du risque d'ulcères gastriques chez les patients à risque de présenter des ulcères gastriques associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR n'est pas recommandé pour le traitement initial de la douleur aiguë parce que l'absorption du naproxène est différée (comme c'est le cas avec les autres préparations de naproxène à libération modifiée).

Chez les patients qui présentent un risque accru d'événements cardiovasculaires et/ou gastro-intestinaux indésirables, il est recommandé d'envisager d'abord d'autres stratégies thérapeutiques qui ne font PAS appel aux AINS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Afin de réduire au minimum le risque possible d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables, il faut administrer la dose efficace la plus faible de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR pendant la durée de traitement la plus courte possible (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

À titre d'AINS, MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR ne traite PAS la maladie clinique ni n'en prévient la progression.

À titre d'AINS, MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR soulage les symptômes et réduit l'inflammation tant et aussi longtemps que le patient continue à le prendre.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité du naproxène/esoméprazole dans cette population n'ont pas été établies.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les données probantes recueillies au cours des études cliniques sur le naproxène ainsi que l'expérience post commercialisation laissent penser que son emploi chez les personnes âgées donne lieu à des différences sur le plan de l'innocuité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène/esoméprazole) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- le contexte périopératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien que les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole n'aient PAS fait l'objet d'études parmi cette population de patients, un AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui a été étudié dans un tel contexte a provoqué une incidence accrue d'événements cardiovasculaires ou thromboemboliques, des infections chirurgicales profondes et des complications de plaie sternale;
- le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et d'une parturition prolongée;
- les femmes qui allaitent en raison du risque d'effet indésirable grave chez le nourrisson;
- une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- une hypersensibilité connue au naproxène, à l'esoméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des composants ou excipients (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#));
- des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS - rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certains sujets. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effet indésirable. Il est important de se rappeler qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (voir [Réactions anaphylactoïdes](#));
- un ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal actif, une hémorragie digestive active, une hémorragie cérébrovasculaire ou d'autres troubles hémorragiques;
- une maladie inflammatoire de l'intestin;
- des troubles hépatiques graves ou une maladie active du foie;
- une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou une néphropathie qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées) (voir [Fonction rénale](#));
- une hyperkaliémie connue (voir [Équilibre hydroélectrolytique](#));
- les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- La co-administration de rilpivirine est contre-indiquée

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

Risque d'événements cardiovasculaires indésirables : cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (de classe II à IV selon *la New York Heart Association* [NYHA]) (Voir [Événements cardiovasculaires](#)).

Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables graves (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Ce risque pourrait survenir dès les premières semaines de traitement. L'augmentation du risque d'accidents thrombotiques cardiovasculaires a été observée plus couramment aux doses élevées. Ce risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients

atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit des AINS, tels que le naproxène, qui est un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène/esoméprazole), à un patient atteint d'une maladie cardiovasculaire établie (p.ex. hypertension non maîtrisée, maladie artérielle périphérique), de cardiopathie ischémique (y compris, mais de façon NON limitative, l'infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine de poitrine), d'une maladie cérébrovasculaire (y compris, mais de façon NON limitative, l'accident vasculaire cérébral, les accidents vasculaires cérébraux, les accidents ischémiques transitoires et/ou l'amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (classe II à IV de la NYHA) et à un patient présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme).

La prise d'AINS, tels que le naproxène, un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'augmentation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir [Équilibre hydroélectrolytique](#)).

Les essais cliniques randomisés sur l'association naproxène/esoméprazole n'ont pas été conçus de manière à déceler les différences entre les événements cardiovasculaires dans un contexte chronique. Par conséquent, la prudence est recommandée au moment de la prescription de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR.

Risque d'événements gastro-intestinaux indésirables (voir [Appareil digestif](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

La prise d'AINS, tels que le naproxène, un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, est associée à une incidence accrue d'événements gastro-intestinaux indésirables (comme l'ulcération, l'hémorragie, la perforation et l'obstruction des voies digestives hautes et basses du tractus gastro-intestinal).

**Risque pendant la grossesse :** On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit des AINS comme le naproxène, un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse. L'emploi d'AINS à environ 20 semaines ou plus de gestation peut causer un dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et une insuffisance, voire une défaillance, rénale néonatale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'emploi de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR est contre-indiqué pendant le troisième trimestre en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (parturition prolongée) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Il faut utiliser la plus faible dose efficace pendant la plus courte période possible en tenant compte des

objectifs thérapeutiques de chaque patient. MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène/esoméprazole) ne permet pas une administration de plus faibles doses quotidiennes de naproxène et d'esoméprazole. Si une dose quotidienne plus faible de naproxène (c.-à-d.  $\leq 750$  mg/jour) ou d'esoméprazole à libération immédiate (c.-à-d.  $\leq 40$  mg/jour) est plus appropriée, il faudrait alors envisager un autre traitement. Étant donné que MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR est un produit d'association, il faut tenir compte attentivement des conséquences de tout schéma posologique des deux composés.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### Arthrose/polyarthrite rhumatoïde/spondylarthrite ankylosante

La dose quotidienne recommandée de MYLAN- NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE MR est de :

- 375/20 mg (naproxène/esoméprazole) deux fois par jour ou
- 500/20 mg (naproxène/esoméprazole) deux fois par jour

### Cas particuliers

Personnes âgées : Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

Enfants (< 18 ans) : L'emploi de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Insuffisance hépatique : L'emploi de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Effets hépatiques, biliaires ou pancréatiques](#)).

Insuffisance rénale : L'emploi de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave ou une maladie du rein qui empire (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Fonction rénale](#)).

Polymorphisme génétique : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction du CYP 2C19 (voir [Fonction endocrinienne et métabolisme](#)).

## 4.4 Administration

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit pas être divisé, mâché ou écrasé.

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR doit être pris au moins 30 minutes avant les repas.

#### 4.5 Dose oubliée

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

### 5 SURDOSAGE

Il n'y a aucune donnée clinique sur le surdosage avec les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole. On s'attendrait à ce que les effets d'un surdosage de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR reflètent les effets d'une surdose de ses composants, le naproxène et l'esoméprazole, pris séparément.

#### **Naproxène :**

Un surdosage important peut se caractériser par de la somnolence, des étourdissements, une désorientation, du pyrosis, des troubles digestifs, des douleurs épigastriques, une gêne abdominale, des nausées, des vomissements, des perturbations passagères de la fonction hépatique, une hypoprothrombinémie, une dysfonction rénale, une acidose métabolique et de l'apnée. Quelques patients ont eu des convulsions, mais il n'est pas clair que celles-ci soient reliées au naproxène.

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

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

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

#### **Esoméprazole :**

Étant donné que l'information est limitée sur les effets de doses élevées chez l'homme, on ne peut recommander de traitement spécifique. Un patient qui a volontairement ingéré une dose excessive d'esoméprazole entérosoluble (280 mg) a présenté des symptômes transitoires comprenant de la faiblesse, des selles liquides et des nausées. La prise de doses uniques de 80 mg d'esoméprazole entérosoluble n'a pas causé de problème. Aucun antidote spécifique n'est connu. L'esoméprazole étant fortement lié aux protéines, il n'est pas facilement dialysable. Dans les cas de surdosage, il faut traiter les symptômes et assurer le maintien des fonctions vitales.



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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération modifiée <ul style="list-style-type: none"><li>• 375 mg de naproxène entérosoluble / 20 mg d'esoméprazole à libération immédiate (sous forme d'esoméprazole magnésien)</li><li>• 500 mg de naproxène entérosoluble / 20 mg d'esoméprazole à libération immédiate (sous forme d'esoméprazole magnésien)</li></ul>	Hydroxyde d'ammonium, dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, monoglycérides di-acétylés, stéarate de glycéryle, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, polysorbate 80, povidone, polyéthylène glycol, propylène glycol, gomme laque, carbonate de sodium anhydre, dioxyde de titane, citrate de triéthyle.

### Formes pharmaceutiques

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR contient un noyau de naproxène entérosoluble recouvert d'un enrobage d'esoméprazole à libération immédiate. La préparation est conçue pour libérer les ingrédients actifs de manière séquentielle : la libération immédiate de l'esoméprazole dans l'estomac est suivie de la libération différée du naproxène dans l'intestin grêle.

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole) est présenté en concentrations de 375/20 mg (375 mg de naproxène et 20 mg d'esoméprazole sous forme d'esoméprazole magnésien).

Les comprimés MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR à 375 mg/20 mg sont jaunes, ovales, pelliculés et biconvexes; ils sont sans inscription d'un côté et portent l'inscription « NE3 » en encre noire de l'autre côté.

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole) est présenté en concentrations de 500/20 mg (500 mg de naproxène et 20 mg d'esoméprazole sous forme d'esoméprazole magnésien).

Les comprimés MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR 500 mg/20 mg sont jaunes, ovales, pelliculés et biconvexes; ils sont sans inscription d'un côté et portent l'inscription « NE4 » en encre noire de l'autre côté.

## Emballage

Les comprimés MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR à 375/20 mg sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 60, 100 et 500 comprimés. Le flacon contient un sachet déshydratant.

Les comprimés MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR à 500/20 mg sont présentés en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 60, 100 et 500 comprimés. Le flacon contient un sachet déshydratant.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

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

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, qui contient du naproxène, n'est PAS recommandé pour utilisation avec d'autres AINS en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du potentiel cumulatif d'effets indésirables (voir [Acide acétylsalicylique \[AAS\] ou autres AINS](#)).

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR ne doit pas être utilisé en concomitance avec d'autres médicaments contenant du naproxène étant donné qu'ils circulent tous dans le plasma sous forme d'anion naproxène.

Les résultats d'études réalisées chez des sujets sains ont révélé une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg/dose d'entretien de 75 mg/jour) et l'esoméprazole (40 mg une fois par jour) entraînant une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 40 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) de 14 % en moyenne. À la lumière de ces données, l'utilisation concomitante d'esoméprazole et de clopidogrel devrait être évitée (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et de méthotrexate :

La littérature médicale semble indiquer que l'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate. Un

arrêt temporaire du traitement par IPP peut être envisagé chez certains patients recevant un traitement par une dose élevée de méthotrexate (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

En présence de symptômes d'alarme (p. ex. perte de poids non intentionnelle importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie ou méléna) et/ou d'un ulcère gastrique confirmé ou soupçonné, on doit écarter la possibilité d'une tumeur maligne, car un traitement pourrait atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

**Emploi concomitant avec des médicaments antirétroviraux :** Les IPP ont été rapportés pour interagir avec certains médicaments antirétroviraux. L'importance clinique et les mécanismes de ces interactions ne sont pas toujours connus. Une modification du pH gastrique peut modifier l'absorption du médicament antirétroviral. D'autres mécanismes sont possibles par le CYP 2C19.

- *Rilpivirine* : La coadministration est contre-indiquée en raison d'une diminution significative de l'exposition à la rilpivirine et de la perte d'effet thérapeutique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- *Atazanavir et Nelfinavir* : L'administration concomitante d'atazanavir ou de nelfinavir n'est pas recommandée en raison d'une diminution de l'exposition à l'atazanavir et au nelfinavir (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) (voir la Monographie relié au produit REYATAZ et VIRACEPT).

Si la combinaison de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR et d'atazanavir est jugée inévitable, une étude en profondeur de cette clinique est recommandée en association avec l'administration de 400 mg d'atazanavir / 100 mg de ritonavir (voir la Monographie relié au produit REYATAZ).

- *Saquinavir* : Si MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR est coadministré avec saquinavir / ritonavir, la prudence et la surveillance des toxicités potentielles du saquinavir, y compris les symptômes gastro-intestinaux, l'augmentation des triglycérides, la thrombose veineuse profonde et le prolongement de l'intervalle QT sont recommandés. La réduction de la dose de saquinavir doit être envisagée du point de vue de la sécurité pour chaque patient (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) (voir la Monographie relié au produit INVIRASE).

## Infection

Le naproxène, un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, comme d'autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

**Traitement d'association avec des antibiotiques :** Des cas de colite pseudomembraneuse ont été associés à la prise de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline, qui sont utilisées en association avec les IPP dans l'éradication de *H. pylori*, et la gravité de ce type de colite varie de légère à susceptible de menacer le pronostic vital. Par conséquent, il importe de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à la prise d'agents antibactériens.

Le traitement avec des agents antibactériens altère la flore intestinale normale du côlon et est susceptible de permettre la croissance excessive de *Clostridia*. Des études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une cause principale de « colite associée aux antibiotiques ».

Une fois qu'un diagnostic de colite pseudomembraneuse a été établi, il convient de prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers de colite pseudomembraneuse réagissent généralement à l'arrêt du traitement. Dans les cas de colites modérées à graves, il convient de considérer l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments protéinés ainsi que d'un traitement avec un agent antibactérien cliniquement efficace contre la colite associée à *Clostridium difficile*.

**Diarrhée associée à *Clostridium difficile*** : La baisse de l'acidité gastrique par quelque moyen que ce soit, notamment par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, est associée à une hausse du nombre de bactéries gastriques normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales par *Salmonella* et *Campylobacter*, par exemple, et possiblement par *Clostridium difficile*.

On a observé un risque accru d'infection par *Clostridium difficile* (ICD) et de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) avec l'emploi d'IPP dans plusieurs études par observation. On devrait envisager une ICD/DACD comme diagnostic différentiel dans le cas d'une diarrhée qui ne s'atténue pas. Les facteurs de risque additionnels d'ICD et de DACD comprennent une hospitalisation récente, l'utilisation d'antibiotiques, la vieillesse et la présence de maladies concomitantes

On devrait prescrire les IPP à la dose la plus faible et pendant la plus courte période requise pour la maladie à traiter, et le traitement continu par IPP devrait être réévalué afin de déterminer si celui-ci demeure bénéfique.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Il n'y a aucune indication provenant des données chez les animaux que le naproxène ou l'esoméprazole soient carcinogènes ou mutagènes. Dans des études à long terme sur l'administration de doses répétées et sur la cancérogénicité de l'oméprazole, des carcinoïdes gastriques à cellules semblables aux cellules entérochromaffines (ECL) ont été notés chez le rat, mais non chez la souris ou le chien. Il a été montré que le mécanisme en cause était indirect et non le résultat d'un effet direct de l'oméprazole sur les cellules ECL; l'inhibition prolongée de l'acide entraîne une hypergastrinémie persistante, provoquant ainsi une hyperplasie des cellules ECL, qui évolue avec le temps en carcinoïdes à cellules ECL (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Le traitement de plus de 800 patients avec l'esoméprazole pendant une période maximale de 1 an a entraîné des augmentations modérées des niveaux de gastrine sérique. Toutefois, aucun changement pathologique important des cellules endocrines pariétales de l'estomac n'a été observé.

Le traitement de courte ou de longue durée (jusqu'à 11 ans) d'un nombre limité de patients avec le racémate (oméprazole) en gélules n'a pas produit de modifications pathologiques significatives des cellules endocrines pariétales de l'estomac.

## Événements cardiovasculaires

Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables graves (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Ce risque pourrait survenir dès les premières semaines de traitement. L'augmentation du risque d'accidents thrombotiques cardiovasculaires a été observée plus couramment aux doses élevées. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est de mise lorsque l'on prescrit MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, qui contient du naproxène, à un patient présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire, la maladie cérébrovasculaire ou la maladie rénale, comme dans les cas suivants (cette liste n'est PAS exhaustive) :

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

L'utilisation d'AINS, comme le naproxène, un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, peut déclencher une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, pouvant l'une comme l'autre aggraver le risque d'événements cardiovasculaires, tel que décrit ci-dessus. La tension artérielle devrait donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d'interrompre le traitement par MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR en cas d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension.

L'utilisation d'AINS, comme le naproxène, un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive par un mécanisme réglé par la fonction rénale (voir [Équilibre hydroélectrolytique](#)).

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

## Fonction endocrinienne et métabolisme

**Corticostéroïdes** : MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR n'est PAS un substitut de corticostéroïde. Il ne traite PAS l'insuffisance surrénalienne. L'interruption brusque du traitement par corticostéroïdes peut exacerber toute maladie qui répond à la corticothérapie. Chez les patients qui suivent une

corticothérapie prolongée, le traitement devrait être réduit progressivement si l'on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes (voir [Glucocorticoïdes](#)).

**Hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie** : L'utilisation chronique d'IPP peut causer de l'hypomagnésémie. De plus, des cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie, d'autres troubles électrolytiques accompagnant l'hypomagnésémie, ont aussi été signalés dans la littérature.

**Carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>)** : L'usage prolongé d'IPP pourrait nuire à l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> liée aux protéines et pourrait contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>).

**Polymorphisme génétique** : Les isozymes CYP 2C19 et CYP 3A4 sont responsables du métabolisme de l'esoméprazole. Le CYP 2C19, qui est impliqué dans le métabolisme de tous les inhibiteurs de la pompe à protons actuellement sur le marché, présente un polymorphisme. On décrit comme « métaboliseurs lents » les quelque 3 % des personnes de race blanche et les 15 à 20 % des personnes asiatiques chez qui le CYP 2C19 est absent. À l'état d'équilibre (40 mg pendant 5 jours), le ratio entre l'ASC de l'esoméprazole entérosoluble chez les métaboliseurs lents et l'ASC dans le reste de la population est de 2 environ. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR en fonction du CYP 2C19 (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [Cas particuliers et états pathologiques](#)).

## Appareil digestif

Une toxicité gastro-intestinale grave (parfois mortelle), telle que l'ulcération, l'inflammation, l'hémorragie gastro-intestinale, la perforation et l'obstruction des voies digestives hautes et basses du tractus gastro-intestinal, peut se produire en tout temps, avec ou sans symptômes avant-coureurs chez les patients traités avec des AINS, tels que le naproxène, qui est un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR. Même s'il a été démontré que les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole permettent de diminuer significativement l'occurrence des ulcères gastriques comparativement au naproxène entérosoluble seul, des ulcérations et des complications connexes peuvent quand même survenir. Des troubles digestifs hauts mineurs, tels que la dyspepsie, se produisent couramment. Les professionnels de la santé doivent surveiller les patients traités avec des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas d'ulcération ou d'hémorragie, même s'ils n'ont jamais eu de symptômes de nature gastro-intestinale auparavant. La plupart des notifications volontaires d'événements gastro-intestinaux mortels concernent des patients âgés ou affaiblis; il faut donc prendre des précautions lors du traitement de cette population. **Afin de réduire au minimum le risque possible d'événements gastro-intestinaux indésirables, il faut administrer la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Pour les patients à risque élevé, des traitements de remplacement qui ne font pas appel aux AINS devraient être envisagés (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Il faut mettre les patients au courant des signes et/ou symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et leur recommander de cesser d'utiliser MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils présentent de tels symptômes. L'utilité de la surveillance régulière en laboratoire n'a PAS été démontrée et n'a pas été suffisamment évaluée. La plupart des patients traités avec des AINS qui présentent un événement gastro-intestinal indésirable haut grave n'ont pas de

symptômes. Des ulcères du tube digestif haut, d'abondantes hémorragies ou des perforations causées par les AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez 2 à 4 % des patients traités pendant une année. Ces tendances se poursuivent et accroissent ainsi la probabilité d'un événement gastro-intestinal grave à un moment quelconque du traitement. Même le traitement à court terme pose des risques.

Il faut faire preuve de prudence si l'on prescrit MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR à des patients ayant des antécédents de maladie ulcéreuse ou d'hémorragie digestive. S'il se produit une hémorragie ou une ulcération digestive, il faut cesser immédiatement de prendre MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR et chercher à obtenir le traitement approprié.

D'autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie digestives comprennent l'infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, un traitement prolongé avec des AINS, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général ou un traitement concomitant avec n'importe laquelle des substances suivantes :

- Anticoagulant (p. ex. warfarine)
- Agent antiplaquettaire (p. ex. AAS, clopidogrel)
- Corticostéroïde oral (p. ex. prednisonne)
- Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

Dans le cadre d'études comprenant des patients qui avaient plus de 50 ans et/ou présentaient des antécédents d'ulcère gastroduodéal, les comprimés à libération modifiée de naproxène / esoméprazole ont entraîné des taux significativement inférieurs d'ulcères gastriques comparativement au naproxène entérosoluble (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Une réponse des symptômes gastro-intestinaux à un traitement par comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole ne permet pas d'exclure la possibilité de tumeurs malignes gastriques.

Le retrait d'un traitement à long terme par un IPP peut entraîner une aggravation des symptômes liés à l'acidité et se solder par une hypersécrétion d'acide de rebond. L'utilisation prolongée du naproxène / esoméprazole, surtout sur plus d'un an, est associée au risque accru de polypes des glandes fundiques (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). La plupart des polypes des glandes fundiques sont asymptomatiques. On doit utiliser la dose la plus faible pour la période la plus courte d'un traitement par les IPP qui convienne à l'affection en cause.

### **Appareil génito-urinaire**

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

## Hématologie

Les AINS inhibent la biosynthèse des prostaglandines et entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet aurait des conséquences néfastes (p. ex. les patients qui prennent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie et de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR.

**Anticoagulants** : De nombreuses études ont démontré que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, qui contient du naproxène, un AINS, et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

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

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

L'efficacité des AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'a pas été démontrée, et c'est pourquoi ils ne devraient PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Les traitements antiplaquettaires (p. ex. AAS) ne devraient PAS être interrompus (voir [Acide acétylsalicylique \[AAS\] ou autres AINS](#)).

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

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

## Effets hépatiques, biliaires ou pancréatiques

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

La maladie hépatique chronique associée à l'alcoolisme et probablement d'autres formes de cirrhose diminuent la concentration plasmatique totale du naproxène, mais celle du naproxène non lié est accrue. La signification de cette observation pour l'ajustement posologique du naproxène est inconnue,



mais il faut faire preuve de prudence lorsque des doses élevées sont requises. Il est prudent d'avoir recours à la dose efficace la plus faible.

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

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

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

**Insuffisance hépatique :** MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave en raison d'un risque accru d'hémorragie et/ou d'insuffisance rénale associées aux AINS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR doit être utilisé avec prudence, et la fonction hépatique doit faire l'objet d'une étroite surveillance.

### **Fonction immunitaire**

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

**Lupus érythémateux cutané subaigu :** Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés à l'emploi des IPP. Si des lésions apparaissent, surtout dans les régions de la peau exposées au soleil et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit tenter immédiatement d'obtenir une aide médicale et le professionnel de la santé doit envisager de mettre fin au traitement par MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR. La survenue du LECS lors d'un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, les taux de chromogranine A (CgA) augmentent en raison de la baisse de l'acidité gastrique. L'augmentation des taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter une telle interférence, le traitement par MYLAN-

NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR doit être interrompu 14 jours avant les mesures du taux de CgA (voir [9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire](#)).

Il faut vérifier la tension artérielle régulièrement, et il y a lieu d'effectuer des examens ophtalmologiques à intervalles réguliers chez tout patient suivant un traitement prolongé par MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (voir [Événements cardiovasculaires](#) et [Ophtalmologie](#)).

Il y a lieu de vérifier le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, la numération érythrocytaire, la leucocytémie et la numération plaquettaire chez tout patient suivant un traitement prolongé par MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR. En outre, l'administration concomitante avec la warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) (voir [Hématologie](#)).

Il faut vérifier régulièrement les taux sériques de transaminases et de bilirubine pendant le traitement par MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (voir [Effets hépatiques, biliaires ou pancréatiques](#)).

Pendant que le patient suit un traitement par MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, il est conseillé de vérifier le taux de créatinine sérique, la clairance de la créatine et l'urémie. Il faut aussi surveiller régulièrement les électrolytes, y compris la kaliémie (voir [Fonction rénale](#)).

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

**Grossesse** : Si MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR est administré entre le milieu (environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre, on recommande de surveiller étroitement le volume de liquide amniotique chez la femme enceinte sous MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR puisque le naproxène / esoméprazole peut provoquer une réduction du volume de liquide amniotique, voire même un oligohydramnios (voir [7.1 Populations particulières](#)). L'emploi de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse.

### Troubles musculosquelettiques

**Fracture osseuse** : Plusieurs études par observation publiées portent à croire que le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pourrait être associé à une augmentation du risque de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne liées à l'ostéoporose. Le risque de fractures a été plus important chez les patients ayant reçu une dose élevée, définie comme plusieurs doses quotidiennes d'IPP, et chez ceux dont le traitement était prolongé (un an ou plus). Lors d'un traitement par un IPP, les patients devraient recevoir la plus faible dose possible pendant la plus courte durée possible, selon l'affection traitée. Les patients à risque de fractures liées à l'ostéoporose doivent être pris en charge selon les lignes directrices de traitement établies (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (association d'un IPP et d'un AINS) est approuvé en administration biquotidienne et ne permet pas l'administration de doses quotidiennes plus faibles de l'IPP (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## Neurologie

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

## Ophtalmologie

Certains patients ont signalé une vision floue ou réduite après avoir utilisé des AINS. Si de tels symptômes se produisent, l'utilisation de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, qui contient du naproxène, devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être réalisé. L'examen ophtalmologique devrait être effectué régulièrement chez les patients recevant MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR pendant une période prolongée.

## Considérations périopératoires

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS, Pontage aortocoronarien](#).

## Psychiatrie

Certains patients peuvent présenter une dépression lors de l'emploi d'AINS, comme le naproxène, un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR. Voir [Neurologie](#).

## Fonction rénale

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

On a observé une insuffisance rénale due aux AINS chez des patients atteints d'affections prérénales menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Les prostaglandines du rein contribuent au maintien de l'irrigation rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse des prostaglandines et provoquer une altération de la fonction rénale. Les patients qui ont le plus grand risque de ce genre de réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les patients qui suivent un régime faible en sel, les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une dysfonction hépatique, les patients qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, de la cyclosporine ou des diurétiques, ou encore, les personnes âgées. On a signalé une insuffisance rénale grave ou pouvant menacer le pronostic vital chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou altérée après un traitement de courte durée avec des AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des

périodes de stress accru (p. ex. déshydratation causée par une gastro-entérite). L'interruption du traitement avec un AINS est habituellement suivie du retour à l'état précédant le traitement.

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

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

**Équilibre hydroélectrolytique :** L'utilisation d'AINS, comme le naproxène, un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose, qui peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et en conséquence, une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. La prudence est donc recommandée lorsque l'on prescrit MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque affaiblie, qui font de l'hypertension, qui sont âgés ou qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à une rétention aqueuse (voir [Événements cardiovasculaires](#)).

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

Les électrolytes devraient être surveillés régulièrement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Insuffisance rénale :** MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie qui s'aggrave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR doit être utilisé avec prudence, et la fonction rénale doit faire l'objet d'une étroite surveillance.

**Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Fertilité :**

Le naproxène, comme tout autre médicament qui inhibe la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, peut entraver la fertilité. Les résultats d'études menées tant chez l'animal que chez l'humain indiquent que les AINS comme le naproxène peuvent inhiber l'ovulation. L'interruption du traitement par MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, qui contient du naproxène, devrait être envisagée chez les femmes tentant de concevoir ou qui font l'objet d'une investigation pour cause d'infertilité.

## Fonction respiratoire

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

## Sensibilité/Résistance

**Réactions anaphylactoïdes :** Comme pour tous les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez certains patients n'ayant jamais été exposés au naproxène, un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR. Au cours de l'expérience postcommercialisation, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients recevant du naproxène. MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, qui contient du naproxène, ne doit PAS être administré à des patients atteints de la triade AAS. Ce complexe symptomatique se retrouve typiquement chez des patients asthmatiques qui souffrent de rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou qui manifestent des bronchospasmes graves et potentiellement mortels après avoir pris de l'AAS ou un autre AINS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Intolérance à l'AAS :** MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, qui contient du naproxène, ne doit PAS être administré aux patients présentant un syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. En outre, les personnes qui présentent les problèmes médicaux susmentionnés ont un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effet indésirable (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

## Peau

**Réactions cutanées graves :** L'emploi de certains AINS, comme le naproxène, a été associé à de rares cas postcommercialisation de réactions cutanées graves, mortelles, ou présentant un risque mortel, comprenant :

- éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS),
- syndrome de Stevens-Johnson,
- nécrolyse épidermique toxique,
- dermatite exfoliative, et
- érythème multiforme.

Les patients semblent être plus à risque de présenter ces événements tôt en cours de traitement, avec l'apparition de la plupart des cas survenant généralement lors du premier mois de traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent qui les cause est interrompu et qu'un traitement approprié est institué. On doit aviser les patients d'interrompre leur AINS dès l'apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses, ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et de communiquer

immédiatement avec leur médecin pour une évaluation et des conseils, y compris à savoir si certains traitements doivent être interrompus.

Le syndrome DRESS présente généralement, quoique pas exclusivement, fièvre, éruption cutanée, lymphadénopathie, et/ou enflure du visage. Les autres manifestations cliniques peuvent inclure hépatite, néphrite, anomalies hématologiques, myocardite, ou myosite. Parfois, les symptômes du syndrome DRESS peuvent ressembler à une infection virale aiguë, et une éosinophilie est souvent présente. Puisque la présentation de ce trouble est variable, d'autres systèmes organiques non mentionnés ici pourraient être impliqués. Il est important de noter que les manifestations précoces d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, pourraient être présentes même si l'éruption cutanée n'est pas manifeste.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

**MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR est CONTRE-INDIQUÉ pour une utilisation pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du risque d'entraîner une parturition prolongée (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).**

**La prudence est recommandée lorsqu'on prescrit MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.**

L'emploi d'AINS peut causer un dysfonctionnement rénal fœtal entraînant un oligohydramnios et, dans certains cas, une insuffisance rénale néonatale.

Si on administre MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, la dose devrait être faible et la durée du traitement, la plus courte possible.

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

Chez les animaux, il a été observé que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoque une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryofœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations, notamment des malformations cardiovasculaires, ont été signalées chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse.

L'utilisation de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, qui contient du naproxène, est déconseillée au moment du travail et de l'accouchement parce que les agents contenant du naproxène, par leur effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, pourraient nuire à la circulation sanguine fœtale et inhiber les contractions utérines. Il pourrait en résulter un risque accru d'hémorragie utérine.

### 7.1.2 Allaitement

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent en raison du potentiel de graves réactions indésirables chez les nourrissons allaités (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 7.1.3 Enfants

**Enfants et adolescents (< 18 ans)** : MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR ne doit pas être administré aux enfants ou adolescents de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de l'association naproxène / esoméprazole dans cette population n'ont pas été établies (voir [1.1 Enfants](#) et [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 7.1.4 Personnes âgées

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

Sur l'ensemble des patients qui ont reçu des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole (n = 1157) au cours des essais cliniques, 387 avaient 65 ans ou plus, et 85, 75 ans ou plus. Aucune différence importante sur le plan de l'efficacité (réduction du taux d'ulcères gastriques ou soulagement de la douleur) ou de l'innocuité n'a été observée entre ces sujets et les patients plus jeunes. Comparativement aux patients du groupe recevant le naproxène (n = 426), les patients âgés du groupe traité par comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole ont systématiquement affiché des taux d'ulcères gastriques significativement moins élevés, soit 1,5 % comparativement à 28,5 % chez les patients de 65 ans ou plus (p < 0,001) et 0 % comparativement à 19,2 % chez les patients de 75 ans ou plus (p = 0,019). La noninfériorité des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole par rapport au célécoxib pour le soulagement de la douleur a été maintenue chez les patients âgés de plus de 65 ans, généralement considérés comme à risque plus élevé d'effets indésirables digestifs. La fréquence des effets indésirables était généralement comparable dans les différents groupes d'âge (voir [Appareil digestif](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

**Personnes âgées (> 71 ans)** : Il faut sopeser les bienfaits des IPP en regard du risque accru de fractures étant donné que les patients de cette catégorie peuvent être déjà à risque élevé de fractures liées à l'ostéoporose. Si l'utilisation d'IPP est nécessaire, les patients doivent être pris en charge avec prudence selon les lignes directrices de traitement établies (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Étant donné que MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène/esoméprazole) contient du naproxène et de l'esoméprazole, les profils d'effets indésirables associés à ces deux substances sont susceptibles d'être observés.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le naproxène sont de nature gastro-intestinale, le plus grave d'entre eux étant l'ulcère gastroduodéal avec ou sans hémorragie. Des décès sont survenus, en particulier chez les personnes âgées. Les autres effets indésirables courants comprennent la dyspepsie, les maux d'estomac, les nausées et les vomissements.

Les effets observés fréquemment avec l'esoméprazole dans les essais cliniques comprennent les céphalées, la diarrhée, la flatulence, les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et les étourdissements, qui seraient associés au médicament.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'association naproxène/ esoméprazole ont été la gastrite érosive, la dyspepsie et la gastrite. Aucune nouvelle observation n'est ressortie par rapport aux profils d'innocuité respectifs établis des deux substances durant le traitement par le naproxène/esoméprazole.

### 8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données sur les effets indésirables proviennent d'études contrôlées d'une durée allant de 3 à 12 mois sur l'association naproxène/esoméprazole réalisées auprès de 2 317 patients. Ces derniers ont reçu 500/20 mg de naproxène/esoméprazole deux fois par jour (n = 1 157), 500 mg de naproxène entérosoluble deux fois par jour (n = 426), 200 mg de célécoxib une fois par jour (n = 488) ou un placebo (n = 246).

Tous les effets indésirables, sans égard à la relation causale, qui se sont produits avec le naproxène/esoméprazole chez au moins 2 % des patients dans deux études cliniques randomisées, contrôlées, à double insu, avec groupes parallèles et d'une durée de 6 mois (études 301 et 302), menées chez des patients à risque d'ulcères associés aux AINS comparativement au naproxène entérosoluble sont présentés dans le tableau suivant.



**Tableau 2 – Effets indésirables, sans égard à la relation causale, qui se sont produits chez ≥ 2 % des patients atteints d'arthrite<sup>a</sup> à risque d'ulcères causés par les AINS dans les études 301 et 302 (données groupées, durée de 6 mois).**

Terme recommandé (classe de système ou d'organe)	COMPRIMÉS À LIBÉRATION MODIFIÉE DE NAPROXÈNE/ ESOMÉPRAZOLE 500/20 mg 2 f.p.j. (n=428) %	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n=426) %
<b>Troubles digestifs</b>		
Gastrite érosive	19,4	38,0
Dyspepsie	18,0	26,8
Gastrite	17,1	14,1
Diarrhée	6,1	5,2
Ulcère gastrique	5,6	23,7
Douleur abdominale haute	5,6	8,7
Nausée	5,1	4,9
Hernie hiatale	4,2	5,9
Distension abdominale	3,7	3,8
Flatulence	3,7	3,1
Œsophagite	3,5	7,5
Constipation	2,6	2,8
Douleurs abdominales	2,3	1,6
Duodénite érosive	2,1	11,7
Douleur abdominale basse	2,1	2,6
Duodénite	1,4	7,3
Gastrite hémorragique	1,2	2,1
Reflux gastro-œsophagien pathologique	0,9	3,5
Ulcère duodéal	0,7	5,4
Œsophagite érosive	0,5	5,6
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	4,9	3,8
Bronchite	2,3	1,9
Infection des voies urinaires	2,3	1,4
Sinusite	1,9	2,1
Rhinopharyngite	0,9	2,3

<b>Terme recommandé (classe de système ou d'organe)</b>	<b>COMPRIMÉS À LIBÉRATION MODIFIÉE DE NAPROXÈNE/ ESOMÉPRAZOLE 500/20 mg 2 f.p.j. (n=428) %</b>	<b>Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n=426) %</b>
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	1,2	2,3
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalée	2,6	1,4
Dysgueusie	2,1	1,4
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	2,3	2,6

<sup>a</sup> Les études comprenaient également 23 % de patients atteints de troubles musculosquelettiques chroniques nécessitant un traitement continu par des AINS

Les patients prenant des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole ont eu significativement moins d'effets indésirables digestifs hauts préétablis et associés aux AINS (y compris les ulcères duodénaux) (53,3 %) que les patients prenant le naproxène entérosoluble seul (70,4 %).

De même, les abandons de traitement en raison d'effets indésirables ont été significativement moins fréquents chez les patients prenant des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole que chez ceux qui recevaient du naproxène entérosoluble seul (7,9 % et 12,5 %, respectivement). Les raisons les plus souvent invoquées pour les abandons dus aux effets indésirables dans le groupe traité par comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole étaient la douleur abdominale haute (1,2 %, n = 5), l'ulcère duodéal (0,7 %, n = 3) et la gastrite érosive (0,7 %, n = 3). Chez les patients recevant du naproxène seul, les motifs d'abandon les plus fréquents en raison d'effets indésirables étaient l'ulcère duodéal (5,4 %, n = 23), la dyspepsie (2,8 %, n = 12) et la douleur abdominale haute (1,2 %, n = 5). La proportion de patients abandonnant le traitement en raison d'effets indésirables digestifs hauts préétablis et associés aux AINS (y compris les ulcères duodénaux) chez les patients traités par comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole était de 4,0 %, comparativement à 12,0 % chez les patients recevant du naproxène entérosoluble ( $p < 0,001$ ).

Les données sur les effets indésirables associés aux comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole, sans égard à la relation causale, qui se sont produits chez au moins 2 % des patients et à une fréquence plus élevée que chez les sujets recevant un placebo dans le cadre de deux études cliniques randomisées, à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 3 mois, réalisées chez des patients atteints d'arthrose du genou, sont présentées ci-dessous.

**Tableau 3 – Effets indésirables, sans égard à la relation causale, qui se sont produits chez ≥ 2 % des patients atteints d’arthrose du genou dans les études 307 et 309 (durée de 3 mois)**

<b>Terme recommandé (classe de système ou d’organe)</b>	<b>COMPRIMÉS À LIBÉRATION MODIFIÉE DE NAPROXÈNE/ ESOMÉPRAZOLE À 500 mg/20 mg 2 f.p.j. (n = 490) %</b>	<b>Célécoxib à 200 mg 1 f.p.j. (n = 488) %</b>	<b>Placebo (n= 246) %</b>
<b>Troubles digestifs</b>			
Dyspepsie	8,4	10,7	12,2
Diarrhée	5,5	2,9	3,7
Douleur abdominale haute	4,1	4,3	3,3
Constipation	3,5	2,0	1,2
Nausée	3,5	3,1	3,7
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Étourdissements	3,1	0,8	2,0
Céphalée	2,7	3,7	5,3
<b>Troubles généraux et touchant la voie d’administration</b>			
Œdème périphérique	3,1	1,2	1,2
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Arthralgie	1,4	2,9	1,6
Dorsalgie	1,2	2,9	2,0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Toux	1,4	0,6	2,8
<b>Infections et infestations</b>			
Sinusite	1,0	1,2	2,4

Des pourcentages semblables de sujets recevant des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole ou du célécoxib se sont retirés de ces études en raison d’effets indésirables apparaissant après le début du traitement (6,9 % et 7,8 %, respectivement). Il n’y a pas eu d’effet indésirable pour lequel plus de 1 % des sujets se sont retirés d’un groupe de traitement.

L’innocuité à long terme des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole a été évaluée dans le cadre d’un essai clinique en mode ouvert mené auprès de 239 patients, dont 135 ont reçu des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole à 500/20 mg pendant 12 mois. Il n’y a pas eu de différence dans la fréquence ou la nature des effets indésirables observés durant l’étude sur l’innocuité à long terme ainsi que les études randomisées et contrôlées de plus courte durée décrites ci-dessus.

Dans les données groupées provenant de tous les essais cliniques sur les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole (n = 2317), on a rapporté 4 cas de fibrillation/flutter auriculaires. Ces 4 événements sont survenus chez les patients faisant partie du groupe traité par les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole, mais on a procédé à leur évaluation, et tous étaient non liés ou probablement non liés au médicament à l'étude.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Étant donné que les événements survenant après la commercialisation sont rapportés volontairement et qu'ils proviennent d'une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'obtenir une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir clairement une relation causale avec le produit.

#### **AINS**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation d'AINS, dont le naproxène et le naproxène sodique.

**Troubles hématologiques et du système lymphatique** : agranulocytose, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie

**Troubles cardiaques** : Cas d'insuffisance cardiaque signalés en association avec un traitement par AINS, palpitations, insuffisance cardiaque congestive

**Troubles oculaires** : Troubles de la vue, opacité cornéenne, papillite, œdème papillaire

**Troubles du système auditif et du labyrinthe** : Déficience auditive, troubles de l'ouïe, acouphène, vertige

**Troubles gastro-intestinaux** : Inflammation, hémorragie (parfois mortelle, surtout chez les personnes âgées), ulcération, perforation et obstruction des voies digestives hautes et basses du tractus gastro-intestinal. Œsophagite, gastrite, pancréatite, stomatite. Exacerbation d'une colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Pyrosis, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, hématomérose, méléna.

**Troubles généraux et affections au site d'administration** : Œdème, soif, pyrexie (frissons et fièvre), malaise

**Troubles hépatobiliaires** : Hépatite (mortelle dans certains cas), ictère

**Troubles du système immunitaire** : Réactions anaphylactoïdes

**Infections** : Méningite aseptique

**Épreuves de laboratoire** : Anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique, élévation des taux sériques de créatinine

**Troubles métaboliques et de la nutrition :** Hyperkaliémie

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Myalgie, faiblesse musculaire

**Troubles du système nerveux :** Étourdissements, somnolence, céphalées, sensation de tête légère, névrite rétrobulbaire, convulsions, dysfonctionnement cognitif, incapacité de se concentrer

**Troubles psychiatriques :** Dépression, anomalies oniriques, insomnie

**Troubles rénaux et urinaires :** Hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, néphropathie, insuffisance rénale, nécrose médullaire rénale

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** Infertilité chez la femme

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Dyspnée, œdème pulmonaire, asthme, pneumonie à éosinophiles

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** Ecchymoses, démangeaisons (prurit), purpura, éruptions cutanées, sudation, alopécie, nécrolyse épidermique, très rares cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, réactions bulleuses, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, éruption fixe d'origine médicamenteuse, lichen plan, réaction pustuleuse, rash, lupus érythémateux systémique, urticaire, réactions de photosensibilité incluant de rares cas ressemblant à la porphyrie cutanée tardive (« pseudoporphyrie ») ou à l'épidermolyse bulleuse et œdème de Quincke. Advenant la survenue d'une fragilité de la peau, d'une vésication ou d'autres symptômes évoquant une pseudoporphyrie, il faut cesser le traitement et surveiller le patient.

**Troubles vasculaires :** Hypertension, vascularite, accident vasculaire cérébral

## **Esoméprazole**

**Troubles hématologiques et du système lymphatique :** Rares cas (<0,1 %) de leucopénie et de thrombocytopénie; très rarement (<0,01 %) agranulocytose, pancytopénie

**Troubles du système auditif et du labyrinthe :** Cas peu fréquents (<1 %) de vertiges

**Troubles oculaires :** Rares cas (<0,1 %) de vision brouillée

**Troubles gastro-intestinaux :** Rares cas (<0,1 %) de stomatite; très rarement (<0,01 %) colite microscopique.

On a signalé des cas de polypes des glandes fundiques. Voir [Appareil digestif](#).

**Troubles généraux et affections au site d'administration :** Cas peu fréquents (<1 %) d'œdème périphérique; rares cas (<0,1 %) de malaise

**Troubles hépatobiliaires** : Rares cas (<0,1 %) d'hépatite avec ou sans jaunisse; très rarement (<0,01 %) défaillance hépatique

**Troubles du système immunitaire** : Rares cas (<0,1 %) de réactions d'hypersensibilité (p. ex. angioedème, réaction/choc anaphylactique)

**Infections et Infestations** : Rares cas (<0,1 %) de candidose GI

**Épreuves de laboratoire** : Cas peu fréquents (<1 %) d'élévation des enzymes hépatiques

**Troubles métaboliques et de la nutrition** : Rares cas (<0,1 %) d'hyponatémie; très rarement (<0,01 %) hypomagnésémie (une grave hypomagnésémie peut se solder par une hypocalcémie, et une hypomagnésémie peut également entraîner une hypokaliémie)

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : Rares cas (<0,1%) de myalgie, arthralgie; très rarement (<0,01 %) faiblesse musculaire

De l'ostéoporose et des fractures liées à l'ostéoporose ont été signalées avec les multiples doses quotidiennes et le traitement à long terme par les IPP.

**Troubles du système nerveux** : Cas peu fréquents (<1 %) de paresthésie et de somnolence; Rare cas (<0,1 %) de dysgueusie; très rarement (<0,01 %) encéphalopathie hépatique

**Troubles psychiatriques** : Cas peu fréquents (<1 %) d'insomnie; rares cas (<0,1 %) de dépression, agitation, confusion; très rarement (<0,01 %) agression, hallucination

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : Rares cas (<0,1 %) de bronchospasme

**Troubles rénaux et urinaires** : Très rarement (<0,01 %) néphrite interstitielle

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : Très rarement (<0,01 %) gynécomastie

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : Rare cas (<0,1 %) d'alopécie, éruption cutanée, dermatite, photosensibilité, hyperhidrose; très rarement (<0,01 %) érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (certains mortels)

Lupus érythémateux cutané subaigu. Voir [Fonction immunitaire](#).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'esoméprazole magnésien est métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP), principalement dans le foie par les isozymes CYP 2C19 et CYP 3A4. Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative

entre l'esoméprazole et le diazépam, la phénytoïne, la quinidine ou le cisapride (non commercialisé au Canada). Les médicaments connus comme étant des inhibiteurs du CYP 2C19 ou du CYP 3A4, ou des deux (comme la clarithromycine et le voriconazole), peuvent entraîner une hausse des concentrations sériques d'esoméprazole en ralentissant le métabolisme de ce dernier. Les médicaments connus comme étant des inducteurs du CYP 2C19 ou du CYP 3A4, ou des deux (comme la rifampine et le millepertuis), peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'esoméprazole en accélérant le métabolisme de ce dernier (voir [9.6 Interactions médicament- plante médicinale](#)).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune des études effectuées ne visait à déterminer de façon particulière les effets du médicament sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines. Il faut se rappeler que certains des effets indésirables (p. ex. étourdissements) rapportés lors de l'emploi de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole peuvent réduire la capacité de réagir. Les patients qui présentent des troubles de la vue ou d'autres effets sur le système nerveux central pendant le traitement devraient s'abstenir de ce type d'activités.

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les études effectuées avec les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole n'ont révélé aucune interaction entre ses deux composants, le naproxène et l'esoméprazole. Aucune étude n'a été réalisée sur les interactions entre les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole et d'autres médicaments. On s'attendrait à ce que les interactions mettant en cause MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR reflètent celles de ses composants, pris séparément, qui sont détaillées ci-dessous.

#### Interactions médicament-médicament liées aux AINS

**Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS :** L'utilisation concomitante de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR et de tout autre AINS, y compris ceux en vente libre (p. ex. AAS et ibuprofène), pour leurs effets analgésiques et/ou anti-inflammatoires et d'AINS autres que l'AAS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, n'est PAS conseillée en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs.

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

**Médicaments liés à l'albumine :** L'anion naproxène peut déplacer de leurs sites de liaison d'autres médicaments qui sont aussi liés à l'albumine et, par conséquent, provoquer des interactions médicamenteuses. Par exemple, chez les patients qui reçoivent de la bishydroxycoumarine ou de la warfarine, l'ajout de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, qui contient du naproxène, pourrait prolonger le temps de Quick. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite. De même, les patients qui reçoivent MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR et une hydantoïne, un

sulfamide ou une sulfonurée devraient être surveillés au cas où un ajustement posologique s'imposerait.

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

**Anticoagulants** : Voir [Anticoagulants](#).

**Antihypertenseurs** : Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). L'utilisation d'AINS en concomitance avec des IECA ou des ARA peut augmenter le risque de dysfonctionnement rénal, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est déjà affaiblie. La prudence est recommandée lorsqu'on administre une association d'AINS et d'IECA ou d'ARA à des patients âgés ou présentant une déplétion volumique ou une insuffisance rénale (voir [Fonction rénale](#)).

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

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

**Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS)** : Il y a un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction des plaquettes, lorsque les agents antiplaquettaires sont associés à des AINS, comme le naproxène, un composant de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (voir [Effets antiplaquettaires](#)).

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

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

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

**Diurétiques** : Des études cliniques et des observations postcommercialisation ont montré que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques.

**Glucocorticoïdes** : Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'événements gastro-intestinaux indésirables, tels que des ulcères et des hémorragies, plus particulièrement chez les personnes âgées (plus de 65 ans).



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

**Méthotrexate** : La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante de naproxène et de méthotrexate, puisque le naproxène et d'autres AINS ont réduit la sécrétion tubulaire de méthotrexate dans un modèle animal, laissant supposer une augmentation possible de sa toxicité. Lorsque le méthotrexate est administré en concomitance avec un inhibiteur de la pompe à protons, on a observé chez certains patients une hausse du taux de méthotrexate. Cela pourrait indiquer que le naproxène et l'esoméprazole sont susceptibles d'augmenter la toxicité du méthotrexate. La portée clinique de cette observation est probablement plus importante chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal et chez ceux qui reçoivent de fortes doses de méthotrexate. La prudence s'impose lorsque MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR est administré conjointement avec du méthotrexate. Chez les patients recevant de fortes doses de méthotrexate, un arrêt temporaire du traitement par MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR est recommandé (voir [Généralités](#)).

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

**Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)** : L'administration concomitante des AINS et des ISRS peut augmenter le risque d'hémorragies et d'ulcères gastro-intestinaux (voir [Appareil digestif](#)).

**Tacrolimus** : Comme avec tous les AINS, la prudence est conseillée lors de l'administration concomitante de tacrolimus en raison du risque accru de néphrotoxicité.

### **Interactions médicament-médicament liées à l'esoméprazole**

**Diazépam** : L'administration concomitante d'esoméprazole entérosoluble (30 mg une fois par jour pendant 5 jours) a donné lieu à une diminution de 45 % de la clairance du diazépam (métabolisé par le CYP2C19) chez des volontaires masculins sains. Aucune étude n'a été menée chez les femmes. On a noté des concentrations accrues de diazépam quelque 12 heures après l'administration et plus tard, alors que les taux plasmatiques de diazépam étaient inférieurs au seuil thérapeutique. Il est donc peu probable que cette interaction aura une importance clinique.

**Warfarine** : L'administration concomitante de 40 mg d'esoméprazole entérosoluble (une fois par jour pendant 3 semaines) à des patients des deux sexes sous traitement anticoagulant stable par la warfarine a entraîné une augmentation de 13 % des creux plasmatiques de la R-warfarine (l'énantiomère le moins puissant), mais ceux de la S-warfarine sont restés inchangés. Les temps de coagulation sont demeurés stables pendant toute l'étude. On n'a pas observé d'interaction importante sur le plan clinique. Toutefois, des cas d'élévation importante sur le plan clinique du rapport normalisé international (RNI) ont été signalés pendant le traitement concomitant avec la warfarine après la commercialisation du produit. On recommande donc de surveiller les patients lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement avec la warfarine ou avec un autre dérivé de la coumarine (consulter la monographie approuvée de la warfarine ou du dérivé de la coumarine pertinent).

**Cilostazol (non commercialisé au Canada)** : L'oméprazole, de même que l'esoméprazole, agissent comme inhibiteurs du CYP 2C19. L'oméprazole, administré en doses de 40 mg à des volontaires sains dans le cadre d'une étude croisée, a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC du cilostazol de 18 % et de 26 %, respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs, le 3,4-dihydrocilostazol, de 29 % et de 69 %, respectivement.

**Clopidogrel** : Les résultats d'études réalisées chez des sujets sains ont révélé une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg/dose d'entretien de 75 mg/jour) (métabolisé par le CYP2C19) et l'esoméprazole (40 mg une fois par jour) entraînant une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 40 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) de 14 % en moyenne.

L'importance clinique de cette interaction demeure toutefois incertaine. Une étude prospective randomisée (incomplète, réalisée auprès de 3760 patients et comparant un placebo à 20 mg d'oméprazole chez des sujets traités par du clopidogrel et de l'AAS) ainsi que des analyses a posteriori non randomisées des données de vastes études cliniques prospectives randomisées sur les résultats cliniques (auprès de plus de 47 000 patients) n'ont révélé aucune indication d'une hausse du risque d'événement cardiovasculaire indésirable lorsque du clopidogrel et un IPP, entre autres l'esoméprazole, étaient administrés en concomitance.

Les résultats d'un certain nombre d'études par observation sont contradictoires quant à l'accroissement ou non du risque d'événement thromboembolique CV lorsque du clopidogrel est administré en concomitance avec un IPP.

Dans une étude auprès de sujets sains, l'administration de clopidogrel en même temps qu'une association à dose fixe de 20 mg d'esoméprazole et de 81 mg d'AAS a entraîné une baisse de près de 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel comparativement à l'administration de clopidogrel seul. Toutefois, le degré maximal d'inhibition plaquettaire (provoquée par l'ADP) chez ces sujets était le même dans le groupe sous clopidogrel et le groupe recevant le clopidogrel et l'association médicamenteuse (esoméprazole et AAS), sans doute en raison de l'administration concomitante d'une faible dose d'AAS.

Aucune étude clinique n'a été réalisée sur l'interaction entre le clopidogrel et les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole.

Voir [Généralités](#).

**Tacrolimus** : L'administration concomitante d'esoméprazole augmenterait les taux sériques de tacrolimus.

**Phénytoïne** : L'administration concomitante de 40 mg d'esoméprazole entérosoluble (une fois par jour pendant 2 semaines) à des patients des deux sexes dont l'épilepsie était stabilisée par la phénytoïne a provoqué une élévation de 13 % des creux plasmatiques de la phénytoïne. Il est peu probable que cette interaction mineure aura une pertinence clinique, puisqu'il n'a pas été nécessaire de réduire la dose chez les patients et que la nature et la fréquence des manifestations indésirables n'ont pas changé.

Diverses études sur l'interaction possible entre l'esoméprazole entérosoluble et d'autres médicaments ont révélé que des doses quotidiennes de 40 mg d'esoméprazole entérosoluble, administrées à des hommes et/ou à des femmes pendant 5 à 21 jours, n'avaient entraîné aucune interaction pertinente sur le plan clinique avec le CYP 1A2 (caféine), le CYP 2C9 (S-warfarine) et le CYP 3A (quinidine, œstradiol et cisapride (non commercialisé au Canada).

**Méthotrexate** : Des rapports de cas, des résultats publiés d'études pharmacocinétiques sur des populations et des analyses rétrospectives semblent indiquer que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, et les maintenir élevés. Toutefois, aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicamenteuses entre le méthotrexate et les IPP n'a été effectuée (voir [Généralités](#) et [Interactions médicament-médicament liées aux AINS](#)).

**Voriconazole** : L'administration concomitante d'esoméprazole entérosoluble et d'un inhibiteur combiné du CYP 2C19 et du CYP 3A4, comme le voriconazole, peut plus que doubler la concentration d'esoméprazole. Un ajustement de la dose d'esoméprazole n'est normalement pas nécessaire

Comme avec tous les médicaments qui réduisent l'acidité gastrique, on doit tenir compte des changements dans les concentrations plasmatiques d'autres médicaments dont l'absorption dépend du pH (p. ex. kétoconazole, itraconazole ou erlotinib), lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec de l'esoméprazole. L'absorption du kétoconazole, de l'itraconazole ou de l'erlotinib peut diminuer durant un traitement par l'esoméprazole.

**Digoxine** : L'absorption de la digoxine peut augmenter au cours d'un traitement avec l'esoméprazole ou avec d'autres médicaments qui réduisent l'acidité gastrique. L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg par jour) et de digoxine chez 10 volontaires sains a fait augmenter la biodisponibilité de la digoxine de 10 % en moyenne (et jusqu'à 30 % chez 2 des 10 sujets). Par conséquent, il peut être nécessaire de surveiller les patients lorsque la digoxine est prise en même temps que l'esoméprazole.

### **Médicaments antirétroviraux**

**Rilpivirine** : L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution significative de l'exposition à la rilpivirine et de la perte d'effet thérapeutique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Atazanavir** : L'administration concomitante de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR avec l'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a considérablement réduit le  $C_{max}$  plasmatique et l'ASC de l'atazanavir (96 % et 94 %, respectivement, avec une dose de 40 mg une fois par jour d'oméprazole) administrés aux volontaires en bonne santé avec l'atazanavir ou l'atazanavir / ritonavir (voir la Monographie relié au produit REYATAZ).

**Nelfinavir** : L'administration concomitante de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR avec nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec du nelfinavir (1250 mg deux fois par jour) a nettement réduit l'AUC et la  $C_{max}$  pour le nelfinavir (respectivement 36% et 37% et son métabolite actif M8 (92% et 89% respectivement) (voir la Monographie relié au produit VIRACEPT).

**Saquinavir** : L'administration concomitante de saquinavir nécessite une prudence et une surveillance, ainsi qu'une réduction potentielle de la dose de saquinavir, en raison de l'exposition accrue au saquinavir et donc du risque de toxicité liée au saquinavir (voir la Monographie relié au produit INVIRASE).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) avec saquinavir / ritonavir (1000/100 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC de saquinavir de 82% et la  $C_{max}$  de 75%.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante d'aliments peut retarder l'absorption du naproxène contenu dans MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, mais ne modifie pas l'étendue de son absorption. En revanche, l'administration concomitante d'aliments ne retarde pas l'absorption de l'esoméprazole contenu dans MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, mais réduit considérablement son taux d'absorption (voir [4.4 Administration](#) et [Effet des aliments](#)).

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'utilisation de millepertuis peut entraîner une baisse des concentrations sériques d'esoméprazole par une augmentation du métabolisme de l'esoméprazole (voir [Interactions médicament-médicament liées à l'esoméprazole](#)).

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, les taux de CgA augmentent en raison de la baisse de l'acidité gastrique. L'augmentation des taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter une telle interférence, le traitement par MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR doit être interrompu 14 jours avant les mesures du taux de CgA pour permettre aux niveaux de CgA qui pourraient être faussement élevés après un traitement par IPP de revenir à la plage de référence (voir [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène/esoméprazole) a été mis au point sous la forme d'un comprimé à libération séquentielle combinant une couche d'esoméprazole magnésien à libération immédiate et un noyau de naproxène entérosoluble. Par conséquent, l'esoméprazole est libéré en premier dans l'estomac, avant la dissolution du naproxène dans l'intestin grêle. Le revêtement entérosoluble empêche le naproxène d'être libéré à un pH inférieur à 5, assurant ainsi une protection contre une éventuelle toxicité gastrique locale du naproxène.

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

L'esoméprazole (l'isomère S de l'oméprazole) est un inhibiteur spécifique de l'enzyme gastrique H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase (pompe à protons), responsable de la sécrétion acide par les cellules pariétales de l'estomac. Après son absorption, l'esoméprazole s'accumule dans le milieu acide des cellules pariétales où il est transformé en sa forme active. Le sulfénamide actif se lie spécifiquement à l'enzyme H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase (pompe à protons) de façon à bloquer l'étape finale de la production de l'acide, réduisant ainsi l'acidité gastrique.

## **10.2 Pharmacodynamie**

### **Activité anti-inflammatoire et analgésique**

Il a été démontré que le naproxène était doté d'une activité anti-inflammatoire et analgésique dans différents tests effectués chez des animaux (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **Activité antisécrétoire**

L'effet des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole sur le pH intragastrique a été déterminé chez 25 volontaires sains dans une étude croisée à 4 permutations. Trois associations de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole (500 mg de naproxène associés à 10, 20 ou 30 mg d'esoméprazole à libération immédiate) ont été administrées deux fois par jour pendant 9 jours et comparées à l'administration de 500 mg de naproxène deux fois par jour et de 20 mg d'esoméprazole entérosoluble une fois par jour. Le but de l'étude était d'évaluer l'effet de préparations de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole contenant différentes doses d'esoméprazole à libération immédiate sur le pH intragastrique comparativement à celui de l'esoméprazole entérosoluble administré à raison de 20 mg une fois par jour. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4 – Pourcentage de temps où le pH intragastrique était > 4,0 au jour 9 chez des volontaires sains**

	<b>COMPRIMÉS À LIBÉRATION MODIFIÉE DE NAPROXÈNE/ ESOMÉPRAZOLE (E10) (N=25)</b>	<b>COMPRIMÉS À LIBÉRATION MODIFIÉE DE NAPROXÈNE/ ESOMÉPRAZOLE (E20) (N=25)</b>	<b>COMPRIMÉS À LIBÉRATION MODIFIÉE DE NAPROXÈNE/ ESOMÉPRAZOLE (E30) (N=25)</b>	<b>Naproxène plus EC E20 (N=25)</b>
<b>% de temps où le pH gastrique était &gt;4,0<sup>a</sup></b>				
Moyenne des moindres carrés (heures)	41,1 (9,8)	71,5 (17,1)	76,8 (18,4)	57,2 (13,7)
Écart type	3,0	3,0	3,0	3.0
CV (%)	55	18	16	18

<sup>a</sup> Le pH gastrique a été mesuré sur une période de 24 heures

E10, E20, E30 = esoméprazole à libération immédiate (10, 20 ou 30 mg, respectivement)

EC E20 = esoméprazole entérosoluble 20 mg

À la lumière de ces résultats, la dose de 20 mg d'esoméprazole à libération immédiate a été jugée la plus appropriée pour les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole.

#### **Effets sur la gastrinémie**

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, quel que soit l'agent, il y a augmentation des taux sériques de gastrine en réponse à la diminution de la sécrétion acide. L'effet de l'esoméprazole sur la gastrinémie a été évalué chez quelque 2700 patients au cours d'essais cliniques ayant duré jusqu'à 8 semaines et chez plus de 1300 patients au cours d'essais cliniques ayant duré de 6 à 12 mois (doses quotidiennes de 20 mg ou de 40 mg). Le taux moyen de gastrine à jeun a augmenté en fonction de la dose. Cette hausse a atteint un plateau (environ 100 pg/mL) après 2 à 3 mois de traitement, et la gastrinémie est revenue aux valeurs initiales (environ 30 à 40 pg/mL) dans les 4 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

Un nombre accru de cellules ECL qui pourrait être lié à une gastrinémie plus élevée a été observé chez certains patients durant un traitement à long terme par l'esoméprazole. Ces résultats sont considérés comme dénués d'importance clinique.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétique des COMPRIMÉS À LIBÉRATION MODIFIÉE DE NAPROXÈNE/ESOMÉPRAZOLE chez des volontaires sains**

	$C_{max}$		$T_{1/2}$ (h)		$ASC_{0-\infty}$		$T_{max}$	
	N <sup>a</sup>	E <sup>a</sup>	N	E	N	E	N	E
	(ng/mL)	(ng/mL)	(h)	(h)	(h*ng/mL)	(h*ng/mL)	(h)	(h)
Dose unique, moyenne (matin)	80,5	1034	9,14	1,24	601 ( $ASC_{0-10 AM}$ )	1874 ( $ASC_{0-10 AM}$ )	3,00	0,50
Dose unique moyenne (soir)	73,5	468	14,9	1,48	721 ( $ASC_{0-14 PM}$ )	1120 ( $ASC_{0-14 PM}$ )	2,50	0,75

<sup>a</sup> N = naproxène entérosoluble, E = esoméprazole à libération immédiate

Les études effectuées sur les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique entre ses deux composants, le naproxène et l'esoméprazole. Ce résultat concorde avec les données pharmacocinétiques obtenues lorsque chaque médicament est administré séparément.

#### Absorption :

##### *Naproxène :*

À l'état d'équilibre, après l'administration de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole deux fois par jour, les concentrations plasmatiques maximales de naproxène sont atteintes après un intervalle médian de 3 heures suivant la dose du matin et celle du soir. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale de naproxène est légèrement plus long le premier jour de l'administration, l'intervalle médian étant de 4 heures et 5 heures, respectivement, pour la dose du matin et celle du soir.

Le naproxène est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif. L'état d'équilibre est atteint normalement après 4 ou 5 doses.

La bioéquivalence entre le naproxène, un composant des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole, et le naproxène entérosoluble a été démontrée, pour les concentrations de 375 mg et de 500 mg, à jeun et après un repas, d'après l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ( $ASC$ ,  $ASC_{0-t}$ ) et la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) du naproxène. Les

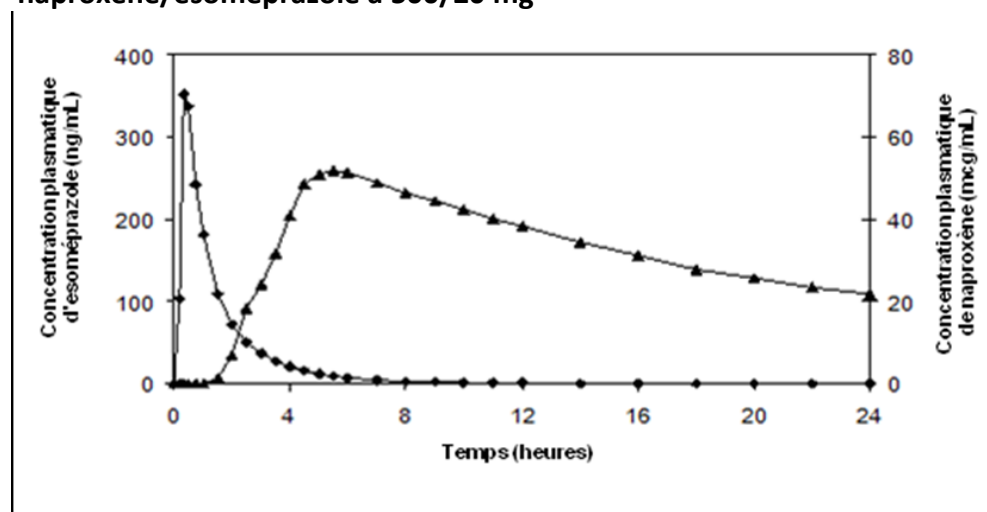
courbes moyennes de la concentration plasmatique de naproxène en fonction du temps se sont révélées comparables, pour les deux concentrations, au produit de référence correspondant, NAPROSYN E (voir [Effet des aliments](#) et [14.3 Études de biodisponibilité comparatives](#)).

*Esoméprazole :*

Après l'administration de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole deux fois par jour, l'esoméprazole est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après une période médiane de 0,5 à 0,75 heure suivant la dose du matin et celle du soir, le premier jour de l'administration et à l'état d'équilibre. Les concentrations plasmatiques maximales de l'esoméprazole sont plus élevées à l'état d'équilibre que le premier jour de l'administration de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole. Une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique de l'esoméprazole après l'administration de doses répétées contribue également à des concentrations plasmatiques plus élevées à l'état d'équilibre.

Les propriétés pharmacocinétiques du naproxène et de l'esoméprazole après l'administration de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole à 500/20 mg sont illustrées ci-dessous.

**Figure 1 Concentrations plasmatiques moyennes de naproxène et d'esoméprazole après l'administration d'une dose unique de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole à 500/20 mg**



Légende : ◆ esoméprazole; ▲ naproxène

Ce résultat concorde avec la libération séquentielle prévue dans la conception de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole, c'est-à-dire une libération rapide de l'esoméprazole ( $t_{max}$  de 0,5 à 0,75 heure), suivie de la libération différée du naproxène ( $t_{max}$  de 4 à 5 heures).

*Pharmacocinétique de l'esoméprazole lors d'un traitement d'association avec des antibiotiques*

On a évalué les interactions entre l'esoméprazole entérosoluble (20 mg, 2 f.p.j.), l'amoxicilline (1 g, 2 f.p.j.) et la clarithromycine (500 mg, 2 f.p.j.) au cours d'une étude croisée comportant 4 permutations;



chaque période durait 7 jours. Quand l'amoxicilline et la clarithromycine ont été administrées à des volontaires sains dans le cadre d'une triple thérapie, leur biodisponibilité (ASC et  $C_{\max}$ ) n'a pas changé de façon significative par comparaison à celle observée à la suite d'une monothérapie. L'ASC et la  $C_{\max}$  du métabolite 14-hydroxy-clarithromycine ont toutes deux augmenté de 53 % pendant la triple thérapie par comparaison aux valeurs avec la clarithromycine seule. On a aussi observé des hausses significatives de l'ASC (qui a doublé) et de la  $C_{\max}$  (39 %) de l'esoméprazole pendant l'administration concomitante avec des antibiotiques par comparaison à l'esoméprazole seul.

### *Effet des aliments*

L'administration de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole avec des aliments n'altère pas le degré d'absorption du naproxène, mais retarde considérablement l'absorption, de 8 heures environ, et diminue les concentrations plasmatiques maximales d'environ 12 %.

L'administration de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole avec des aliments ne retarde pas l'absorption de l'esoméprazole, mais en réduit considérablement le degré d'absorption, entraînant des réductions de 52 % et de 75 % de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps et de la concentration plasmatique maximale, respectivement.

L'administration de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole au moins 30 minutes avant l'ingestion d'aliments n'a aucun effet ou n'a que des effets minimes sur le degré et le délai d'absorption du naproxène et n'a aucun effet important sur la vitesse ou le degré d'absorption de l'esoméprazole comparativement à l'administration au sujet à jeun.

### **Distribution :**

#### *Naproxène :*

Aux concentrations thérapeutiques, le naproxène se lie à l'albumine à plus de 99 %.

#### *Esoméprazole :*

Chez des sujets sains, le volume apparent de distribution de l'esoméprazole à l'état d'équilibre est d'environ 0,22 L/kg de poids corporel. L'esoméprazole est lié à 97 % aux protéines et est stable sur le plan optique *in vivo*, son inversion en l'autre isomère étant négligeable.

### **Métabolisme :**

#### *Naproxène :*

Le naproxène est fortement métabolisé en 6-O-desméthyl-naproxène dans le foie par l'intermédiaire du cytochrome P450 (CYP), principalement par le CYP 2C9. Ni la molécule mère ni ses métabolites n'induisent d'enzymes de biotransformation. Le naproxène et le 6-O-desméthyl-naproxène sont ensuite métabolisés en leurs conjugués acylglucuronides respectifs. Comme pour la demi-vie du naproxène, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps augmente avec

l'administration répétée de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole deux fois par jour.

#### *Esoméprazole :*

L'esoméprazole est complètement métabolisé par le système du cytochrome P450, principalement dans le foie (par l'intermédiaire des isozymes CYP 2C19 et CYP 3A4). Les principaux métabolites de l'esoméprazole (de type hydroxy, desméthyl et sulfone) n'ont aucun effet sur la sécrétion acide gastrique.

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'esoméprazole en fonction du temps augmente avec l'administration de doses répétées de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole. Cette augmentation dépend de la dose et se traduit par une relation non linéaire de l'ASC en fonction de la dose après l'administration de doses répétées. Cette relation variant en fonction de la dose et du temps est due en partie à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance générale probablement attribuable à l'inhibition de l'isoenzyme CYP 2C19 par l'esoméprazole et/ou son dérivé sulfone.

#### **Élimination :**

##### *Naproxène :*

Après l'administration de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole deux fois par jour, la demi-vie d'élimination moyenne du naproxène est d'environ 9 heures et 15 heures après les doses du matin et du soir, respectivement, et elle ne varie pas avec l'administration répétée du médicament. La demi-vie biologique moyenne de l'anion chez les humains est d'environ 13 heures.

La clairance du naproxène est de 0,13 mL/min/kg. Quelle que soit la dose, environ 95 % du naproxène est excrété dans l'urine, principalement sous forme de naproxène (< 1 %), de 6-O-desméthyl-naproxène (< 1 %) ou de leurs conjugués (66 à 92 %). Une faible quantité, 3 % ou moins de la dose administrée, est excrétée dans les fèces. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, les métabolites pourraient s'accumuler.

##### *Esoméprazole :*

Après l'administration de comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole deux fois par jour, la demi-vie d'élimination moyenne de l'esoméprazole est d'environ 1 heure après la dose du matin et du soir le premier jour, et la demi-vie d'élimination est légèrement plus longue à l'état d'équilibre (1,2-1,5 heure).

Près de 80 % d'une dose d'esoméprazole par voie orale est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine; le reste est récupéré dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère se retrouve dans l'urine.

## Cas particuliers et états pathologiques

- **Personnes âgées** : Il n'y a pas de données spécifiques sur la pharmacocinétique des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole chez les patients de plus de 65 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR doit être conservé à température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C) dans son contenant d'origine; garder le flacon hermétiquement fermé pour protéger le médicament contre l'humidité.

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

Voir [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#).

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

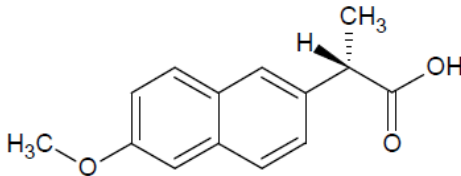
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

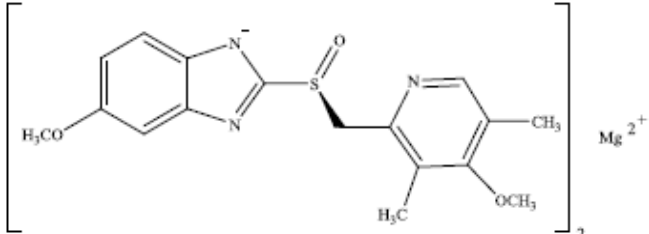
#### Substance médicamenteuse

#### Naproxène :

Nom propre :	Naproxène
Nom chimique :	acide (S)- (+)-(S)-6-méthoxy- $\alpha$ -méthyl-2-naphthalèneacétique Ou acide propionique (S)-2-(6-méthoxy-2-naphthyl)
Formule moléculaire :	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>
Masse moléculaire :	230,26 g/mol
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	Le naproxène est une poudre cristalline inodore blanche, ou presque blanche, avec un intervalle de fusion de 154 à 158 °C. Il est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther, et soluble dans le chloroforme, l'éthanol déshydraté et le méthanol.

#### Esoméprazole magnésien :

Nom propre :	Esoméprazole magnésien
Nom chimique :	1H-benzimidazole,5-méthoxy-2-[(S)-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl],sel de magnésium (2:1)
Formule moléculaire :	C <sub>34</sub> H <sub>36</sub> MgN <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>

Masse moléculaire :	713,12 g/mol
Formule développée :	 <p style="text-align: center;"><b>Esomeprazole Magnesium</b></p>
Propriétés physicochimiques :	L'esoméprazole magnésien est une poudre de couleur blanc cassé à légèrement crème. Il est peu soluble dans l'eau et sa solubilité dépend du pH de la solution.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Traitement de l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde et la spondylite ankylosante et réduction du risque d'ulcères gastriques chez les patients à risque de développer des ulcères gastriques associés aux AINS

Protocole de l'étude et données démographiques

**Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques portant sur le traitement de l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde et la spondylite ankylosante et la réduction du risque de développer des ulcères gastriques**

# de l'étude	Protocole de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (Tranche d'âge)	Sexe
Étude 301	Étude multicentrique de 6 mois, à répartition aléatoire, à double insu et groupe parallèle, ambulatoire et contrôlée par agent actif comparant	<u>Naproxène / esoméprazole</u> 500/20 mg par voie orale deux fois par jour  <u>EC-naproxène</u> 500 mg par voie orale deux fois par jour	<u>Naproxène / esoméprazole</u> n=218  <u>EC-naproxène</u> n=216	<u>Naproxène / esoméprazole</u> 60,8 ans (30-90 ans)  <u>EC-naproxène</u> 61.9 ans (43-90 ans)	<u>Naproxène / esoméprazole</u> Femmes: n=150  Hommes: n=68  <u>EC-naproxène</u> Femmes: n=149

# de l'étude	Protocole de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (Tranche d'âge)	Sexe
	l'apparition d'UG chez les patients à risque de développer des ulcères associés aux AINS qui avaient pris du naproxène / esoméprazole deux fois par jour et ceux qui ont pris EC naproxène à 500 mg deux fois par jour				Hommes: n=67
Étude 302	Étude multicentrique de 6 mois, à répartition aléatoire, à double insu et groupe parallèle, ambulatoire et contrôlée par agent actif comparant l'apparition d'UG chez les patients à risque de développer des ulcères associés aux AINS qui avaient pris du naproxène / esoméprazole	<u>Naproxène / esoméprazole</u> 500/20 mg par voie orale deux fois par jour  <u>EC-naproxène</u> 500 mg par voie orale deux fois par jour	<u>Naproxène / esoméprazole</u> n=210  <u>EC-naproxène</u> n=210	<u>Naproxène / esoméprazole</u> 59.6 ans (27-85 ans)  <u>EC-naproxène</u> 59.4 ans (29-82 ans)	<u>Naproxène / esoméprazole</u> Femmes: n=132  Hommes: n=78  <u>EC-naproxène</u> Femmes: n=142  Hommes: n=68

# de l'étude	Protocole de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (Tranche d'âge)	Sexe
	deux fois par jour et ceux qui ont pris EC naproxène à 500 mg deux fois par jour				
Étude 307	Étude multicentrique de 3 mois, à répartition aléatoire, à double insu et groupe parallèle, ambulatoire et contrôlée par agent actif et par placebo-pour démontrer que le naproxène / esoméprazole est noninférieur au célécoxib, un inhibiteur de COX-2 largement utilisé, dans le traitement de signes et symptômes d'arthrose du genou.	<u>Naproxène / esoméprazole</u> 500/20 mg par voie orale deux fois par jour  <u>Célécoxib</u> 200 mg par voie orale une fois par jour  <u>Placebo</u> Placebo par voie orale par jour	<u>Naproxène / esoméprazole</u> n=246  <u>Célécoxib</u> n=242  <u>Placebo</u> n=124	<u>Naproxène / esoméprazole</u> 62,5 ans (50-84 ans)  <u>Célécoxib</u> 61,5 ans (49-90 ans)  <u>Placebo</u> 61,6 ans (50-83 ans)	<u>Naproxène / esoméprazole</u> Femmes : n=161  Hommes : n=85  <u>Célécoxib</u> Femmes : n=148  Hommes : n=94  <u>Placebo</u> Femmes : n=82  Hommes : n=42
Étude 309	Étude multicentrique de 3 mois, à répartition aléatoire, à	<u>Naproxène / esoméprazole</u> 500/20 mg par voie orale deux fois par jour	<u>Naproxène / esoméprazole</u> n=241  <u>Célécoxib</u>	<u>Naproxène / esoméprazole</u> 61,7 ans (50-88 ans)	<u>Naproxène / esoméprazole</u> Femmes : n=157

# de l'étude	Protocole de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (Tranche d'âge)	Sexe
	doubling insu et groupe parallèle, ambulatoire et contrôlée par agent actif et par placebo pour démontrer que le naproxène / esoméprazole est noninférieur au célécoxib, un inhibiteur de COX-2 largement utilisé, dans le traitement de signes et symptômes d'arthrose du genou.	<u>Célécoxib</u> 200 mg par voie orale une fois par jour  <u>Placebo</u> Placebo par voie orale par jour	n=244  <u>Placebo</u> n=122	<u>Célécoxib</u> 62,3 ans (50-89 ans)  <u>Placebo</u> 61,6 ans (50-87 ans)	Hommes : n=84  <u>Célécoxib</u> Femmes : n=153  Hommes : n=91  <u>Placebo</u> Femmes : n=77  Hommes : n=45

COX-2 cyclooxygenase-2; EC entérosoluble; UG ulcère gastrique; AINS anti-inflammatoire non stéroïdien

Les essais cliniques randomisés sur le naproxène/esoméprazole n'ont PAS été conçus pour détecter des différences dans les événements cardiovasculaires indésirables, dans le cadre d'un traitement de longue durée.

L'efficacité et l'innocuité du naproxène/esoméprazole dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante ont été établies par la démonstration de la bioéquivalence du naproxène, un composant des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole, avec le naproxène entérosoluble, ainsi que dans des essais randomisés et contrôlés portant sur les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole (voir [14.3 Études de biodisponibilité comparatives](#)).

#### Études sur le naproxène/esoméprazole – Efficacité dans la réduction des ulcères

Dans deux études randomisées, à double insu et contrôlées par un agent actif d'une durée de 6 mois, des patients (n = 854; rapport H/F : 33/67 %, rapport race blanche/race noire/autre : 86/12/2 %; âge



médian de 59 ans [fourchette de 27 à 90 ans]) atteints d'arthrite inflammatoire chronique nécessitant l'utilisation quotidienne d'AINS ou de troubles musculosquelettiques chroniques nécessitant un traitement continu par AINS et qui étaient à risque de toxicité gastro-intestinale en raison de l'utilisation quotidienne d'AINS ont été randomisés pour recevoir l'association naproxène/esoméprazole à 500/20 mg deux fois par jour ou du naproxène entérosoluble à 500 mg deux fois par jour.

### Études sur le naproxène/esoméprazole – Efficacité dans le traitement de l'arthrose

Dans deux études à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 3 mois menées auprès de patients (n = 1219; rapport H/F : 36/64 %; rapport race blanche/race noire/autre : 80/16/4 %; âge médian de 60 à 61 ans [fourchette de 49 à 90 ans]) atteints de gonarthrose (selon les normes de l'ACR [American College of Rheumatology]), l'association naproxène/esoméprazole a été administrée à raison de 500/20 mg deux fois par jour, et comparé au célécoxib administré à raison de 200 mg une fois par jour.

### Résultats de l'étude

### Études sur le naproxène/esoméprazole – Efficacité dans la réduction des ulcères

Dans chacune des études, la proportion de patients ayant présenté des ulcères gastriques a été significativement moins élevée dans le groupe traité par le naproxène/esoméprazole que dans celui qui recevait du naproxène entérosoluble pendant une période de 6 mois (principal paramètre d'évaluation) et ce résultat a été observé aussi rapidement que le premier mois de traitement (population d'analyse selon l'intention de traiter,  $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons).

**Tableau 7 – Incidence cumulative observée d'ulcères gastriques chez des patients atteints d'arthrite<sup>a</sup> sur une période de 6 mois dans les études 301 et 302 (population d'analyse selon l'intention de traiter)**

	Étude 302		Étude 302		Données groupées	
	Naproxène / Esomeprazole à 500/20 mg 2 f.p.j. (n=218)	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n=216)	Naproxène / Esomeprazole à 500/20 mg 2 f.p.j. (n=210)	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n=210)	Naproxène / Esomeprazole à 500/20 mg 2 f.p.j. (n=428)	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n=426)
<b>0 à 1 mois</b>						
Incidence (%)	1,4	13,0	1,9	10,0	1,6	11,5
IC à 95 %	(0,3 – 4,0)	(8,8 – 18,2)	(0,5 – 4,8)	(6,3 – 14,9)	(0,7 – 3,3)	(8,6 – 14,9)
Valeur p	< 0,001		< 0,001		-	
<b>0 à 3 mois</b>						

	Étude 302		Étude 302		Données groupées	
	Naproxène / Esomeprazole à 500/20 mg 2 f.p.j. (n=218)	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n=216)	Naproxène / Esomeprazole à 500/20 mg 2 f.p.j. (n=210)	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n=210)	Naproxène / Esomeprazole à 500/20 mg 2 f.p.j. (n=428)	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n=426)
Incidence (%)	1,8	19,4	4,8	17,6	3,3	18,5
IC à 95 %	(0,5 – 4,6)	(14,4 – 25,4)	(2,3 – 8,6)	(12,7 – 23,5)	(1,8 – 5,4)	(15,0 – 22,6)
Valeur p	< 0,001		< 0,001		-	
<b>0 à 6 mois (principal paramètre d'évaluation)</b>						
Incidence (%)	4,1	23,1	7,1	24,3	5,6	23,7
IC à 95 %	(1,9 – 7,7)	(17,7 – 29,4)	(4,1 – 11,5)	(18,6 – 30,7)	(3,6 – 8,2)	(19,7 – 28,0)
Valeur p	< 0,001		< 0,001		-	

<sup>a</sup> Les études comprenaient également 23 % de patients atteints de troubles musculosquelettiques chroniques nécessitant un traitement continu par des AINS.

Une proportion significativement moins élevée de patients traités par le naproxène/esoméprazole que de patients ayant reçu du naproxène entérosoluble ont présenté des manifestations indésirables digestives hautes prédéfinies et/ou des ulcères duodénaux associés aux AINS (53,3 % vs 70,4 %,  $p < 0,001$ ). Dans ces études, la durée moyenne de la prise du traitement par les patients recevant le naproxène/esoméprazole a été de 152 jours comparativement à 124 jours chez les patients prenant du naproxène entérosoluble seul. Une proportion significativement plus élevée de patients prenant du naproxène entérosoluble (12,0 %) ont abandonné les études en raison de manifestations indésirables digestives hautes prédéfinies et associées aux AINS (y compris les ulcères duodénaux) comparativement au naproxène/esoméprazole (4,0 %) dans les deux études ( $p < 0,001$ ).

L'association naproxène/esoméprazole a été efficace dans les sous-groupes de patients que l'on jugeait à risque plus élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux en raison d'antécédents d'ulcères gastriques ou duodénaux (dans les 5 années précédant l'étude) ou d'un âge plus avancé.

**Tableau 8 – Proportion cumulative de patients atteints d’arthrite<sup>a</sup> ayant présenté des ulcères gastriques après 6 mois par facteur de risque dans les études 301 et 302 (données groupées, population d’analyse selon l’intention de traiter)**

Sous-groupe	Naproxène/Esoméprazole à 500 mg/20 mg 2 f.p.j.		Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j.		Valeur p
	N	% d’ulcères gastriques (IC à 95 %)	N	% d’ulcères gastriques (IC à 95 %)	
Antécédents d’ulcère – 5 ans	33	9,1 (1,9 – 24,3)	36	47,2 (30,4 – 64,5)	p <0,001
Aucun antécédent d’ulcère – 5 ans	395	5,3 (3,3 – 8,0)	390	21,5 (17,6 – 26,0)	p <0,001
Âge : 50 à 59 ans	202	7,4 (4,2 – 12,0)	208	21,2 (15,8 – 27,3)	< 0,001
Âge : 60 à 69 ans	157	3,8 (1,4 – 8,1)	142	28,2 (20,9 – 36,3)	< 0,001
Âge : < 65 ans	294	7,5 (4,7 – 11,1)	303	21,8 (17,3 – 26,9)	< 0,001
Âge : > 65 ans	134	1,5 (0,2 – 5,3)	123	28,5 (20,7 – 37,3)	< 0,001
Âge : > 70 ans	55	0 (0,0 – 6,5)	67	22,4 (13,1 – 34,2)	< 0,001

<sup>a</sup> Les études comprenaient également 23 % de patients atteints de troubles musculosquelettiques chroniques nécessitant un traitement continu par des AINS.

Les symptômes dyspeptiques, mesurés au moyen de l’échelle SODA (*Symptoms of Dyspepsia Assessment*), soit douleurs abdominales et symptômes autres que la douleur ainsi que satisfaction, ont été moins élevés chez les patients traités par le naproxène/esoméprazole que chez ceux qui avaient reçu le naproxène entérosoluble. Selon les mesures de l’échelle SODA, des améliorations significativement plus marquées, par rapport aux valeurs initiales, ont été obtenues dans le groupe sous naproxène/esoméprazole que dans le groupe sous naproxène entérosoluble pour ce qui est de ces paramètres, soit douleurs abdominales et symptômes autres que la douleur ainsi que satisfaction concernant la santé liée à la dyspepsie (p < 0,001 dans tous les domaines, analyse combinée).

De même, une proportion significativement plus importante de patients traités par l’association naproxène/esoméprazole ont signalé une disparition du pyrosis après 1, 3 et 6 mois (63,7 %, 71,0 % et 76,1 % des patients) comparativement à ceux recevant le naproxène entérosoluble (44,0 %, 46,3 % et 53,8 %) (p < 0,001 à tous les stades d’évaluation).

### Études sur le naproxène/esoméprazole – Efficacité dans le traitement de l’arthrose

Le naproxène/esoméprazole s’est révélé non inférieur au célécoxib, selon la mesure des principaux paramètres d’évaluation, soit la variation des scores WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) par rapport aux valeurs de départ dans les domaines de la douleur et de la fonction physique, ainsi que des scores d’évaluation globale.

**Tableau 9 – Comparaison des variations des scores de la douleur et de la fonction de l'indice WOMAC ainsi que du score à l'ÉGP-ÉVA entre le début et la semaine 12 dans les études 307 et 309 (population d'analyse selon l'intention de traiter).**

	Étude 307		Étude 309		Données groupées	
	Naproxène / Esoméprazole à 500/20 mg 2 f.p.j. (n=246)	Célécoxib à 200 mg 1 f.p.j. (n=242)	Naproxène / Esoméprazole à 500/20 mg 2 f.p.j. (n=241)	Célécoxib à 200 mg 1 f.p.j. (n=244)	Naproxène / Esoméprazole à 500/20 mg 2 f.p.j. (n=487)	Célécoxib à 200 mg 1 f.p.j. (n=486)
<b>Douleur, WOMAC</b>						
Variation moyenne à la semaine 12 (MMC)	-42,0	-41,8	-44,2	-42,9	-43,1	-42,3
Variation en % par rapport aux valeurs de départ	60,4	60,3	63,2	61,3	61,7	60,7
<b>Fonction, WOMAC</b>						
Variation moyenne à la semaine 12 (MMC)	-36,4	-36,3	-38,9	-36,8	-37,6	-36,6
Variation en % par rapport aux valeurs de départ	54,6	54,4	58,0	54,9	56,3	54,7
<b>ÉGP-ÉVA</b>						
Variation moyenne à la semaine 12 (MMC)	21,2	21,6	29,0	25,6	25,0	23,6
Variation en % par rapport aux valeurs de départ	66,6	70,1	86,0	89,5	75,9	79,5

ÉGP-ÉVA : évaluation globale par le patient sur une échelle visuelle analogique; WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*)

MMC : méthode des moindres carrés

Par rapport au célécoxib, le traitement par l'association naproxène/esoméprazole a entraîné un pourcentage significativement plus élevé de jours sans pyrosis (moyenne [estimée par la méthode des moindres carrés] de 76,4 % sous naproxène/esoméprazole par comparaison à 68,8 % sous célécoxib) et une utilisation significativement moins élevée d'antiacides de secours. Les taux d'abandons en raison de manifestations indésirables ont été semblables chez les patients sous naproxène/esoméprazole (6,9 %) et ceux qui recevaient le célécoxib (7,8 %).

#### 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Deux études de biodisponibilité ont été réalisées pour comparer <sup>Pr</sup>MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole) 500 mg/20 mg et VIMOVO® (comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole) 500 mg/20 mg, soit :

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (Comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole)

### Étude sur sujets à jeun

Une étude de type croisé, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale, comportant deux traitements et deux périodes a été menée en double insu auprès de 44 sujets asiatiques de sexe masculin, en santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés à libération modifiée <sup>Pr</sup>MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, à 500 mg / 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle des comprimés à libération modifiée <sup>Pr</sup>VIMOVO®, à 500 mg / 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Les données comparatives sur la biodisponibilité provenant des 42 sujets qui ont complété l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

**TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

Naproxène (1 × 500 mg naproxène / 20 mg esoméprazole) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	1269,9 1285,2 (16,5)	1271,6 1288,9 (16,9)	99,9	97,5 – 102,3
ASC <sub>I</sub> (µg·h/mL)	1380,4 1400,2 (17,8)	1376,8 <sup>3</sup> 1403,3 (19,5) <sup>3</sup>	100,3	97,9 – 102,7
C <sub>max</sub> (µg/mL)	61,2 62,7 (21,9)	61,8 62,8 (17,9)	99,1	93,4 – 105,1
T <sub>max</sub> <sup>4</sup> (h)	5,5 (2, - 28,0)	5,0 (2,5 – 36,0)		
T <sub>½</sub> <sup>5</sup> (h)	19,0 (15,6)	19,2 (13,5) <sup>3</sup>		

<sup>1</sup> <sup>Pr</sup>MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène / esomeprazole sous forme d'esoméprazole magnésien) comprimés à libération modifiée, 500 mg / 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> <sup>Pr</sup>VIMOVO® (naproxène / esoméprazole sous forme d'esoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération modifiée, 500 mg / 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

<sup>3</sup> N=41

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que médiane (marge)

<sup>5</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

**TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

Esoméprazole (1 x 500 mg naproxène / 20 mg esoméprazole) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	821,3 1181,9 (103,6)	787,4 1133,5 (100,6)	104,3	91,8 – 118,5
ASC <sub>I</sub> (µg·h/mL)	832,9 1205,5 (106,3)	797,2 1148,2 (101,0)	104,5	92,1 – 118,6
C <sub>max</sub> (µg/mL)	439,1 529,2 (61,5)	468,4 582,4 (69,8)	93,8	78,8 – 111,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	0,5 (0,3 – 2,5)	0,5 (0,3 – 1,5)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	1,3 (58,4)	1,3 (54,2)		

<sup>1</sup> PrMYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène / esomeprazole sous forme d'esoméprazole magnésien) comprimés à libération modifiée, 500 mg / 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> PrVIMOVO® (naproxène / esoméprazole sous forme d'esoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération modifiée, 500 mg / 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que médiane (marge)

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Étude sur sujets non à jeun

Une étude de type croisé, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale, comportant deux traitements et deux périodes a été menée en double insu auprès de 44 sujets asiatiques de sexe masculin et en santé, après avoir ingéré un repas très calorique à forte teneur en gras, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés à libération modifiée PrMYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, à 500 mg / 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle des comprimés à libération modifiée PrVIMOVO®, à 500 mg / 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Les données comparatives sur la biodisponibilité provenant des 40 sujets qui ont complété l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

**TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

Naproxène (1 × 500 mg naproxène / 20 mg esoméprazole) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	1120,7 1134,9 (15,1)	1104,8 1114,7 (12,7)	101,4	98,6 – 104,3
ASC <sub>I</sub> (µg·h/mL)	1228,9 1250,2 (17,8)	1212,7 1228,7 (15,9)	101,3	98,5 – 104,3
C <sub>max</sub> (µg/mL)	57,8 59,1 (20,2)	59,3 60,5 (19,4)	97,5	90,6 – 104,9
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	11,5 (5,0 – 28,0)	9,5 (4,0 – 28,0)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	17,8 (13,4)	17,9 (13,7)		

<sup>1</sup> PrMYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène / esomeprazole sous forme d'esoméprazole magnésien) comprimés à libération modifiée, 500 mg / 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> PrVIMOVO® (naproxène / esoméprazole sous forme d'esoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération modifiée, 500 mg / 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que médiane (marge)

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Deux études de biodisponibilité ont été réalisées pour comparer MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole) à 375 mg/20 mg et VIMOVO® (comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole) à 375 mg/20 mg, soit :

Étude sur sujets à jeun

Une étude de type croisé, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale, comportant deux traitements et deux périodes a été menée en double insu auprès de 44 sujets asiatiques, adultes, en santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés à libération modifiée PrMYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, à 375 mg / 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle des comprimés à libération modifiée PrVIMOVO®, à 375 mg / 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Les données comparatives sur la biodisponibilité provenant des 42 sujets qui ont complété l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

**TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

Naproxène (1 × 375 mg naproxène / 20 mg esoméprazole) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	865,1 870,4 (11,1)	843,4 849,6 (12,5)	102,6	100,0 – 105,2
ASC <sub>i</sub> (µg·h/mL)	931,7 939,5 (13,3)	907,0 915,1 (14,1)	102,7	100,3 – 105,2
C <sub>max</sub> (µg/mL)	45,9 47,1 (21,8)	45,0 46,1 (20,6)	102,1	94,9 – 109,8
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	5,0 (2,0 – 14,0)	5,0 (2,5 – 24,0)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	18,0 (13,7)	18,1 (14,7)		

<sup>1</sup> Pr MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène / esomeprazole sous forme d'esoméprazole magnésien) comprimés à libération modifiée, 375 mg / 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> Pr VIMOVO® (naproxène / esoméprazole sous forme d'esoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération modifiée, 375 mg / 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que médiane (marge)

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

**TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

Esoméprazole (1 x 375 mg naproxène / 20 mg esoméprazole) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	598,9 808,9 (73,6)	588,2 917,4 (99,0)	101,8	86,5 – 119,9
ASC <sub>i</sub> (µg·h/mL)	607,1 815,8 (73,3)	596,3 924,3 (98,7)	101,8	86,0 – 119,6
C <sub>max</sub> (µg/mL)	344,4 417,7 (62,9)	370,2 480,9 (67,3)	93,0	76,0 – 113,8
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	0,5 (0,3 - 1,5)	0,5 (0,3 – 1,0)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	1,3 (56,3)	1,3 (58,1)		



<sup>1</sup>PrMYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène / esomeprazole sous forme d'esoméprazole magnésien) comprimés à libération modifiée, 375 mg / 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup>PrVIMOVO® (naproxène / esoméprazole sous forme d'esoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération modifiée, 375 mg / 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

<sup>3</sup>Exprimé uniquement en tant que médiane (marge)

<sup>4</sup>Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

#### Étude sur sujets non à jeun

Une étude de type croisé, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale, comportant deux traitements et deux périodes a été menée en double insu auprès de 44 sujets adultes de sexe masculin et en santé, après avoir ingéré un repas très calorique à forte teneur en gras, dans le but d'établir la bioéquivalence entre les comprimés à libération modifiée PrMYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, à 375 mg / 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et les comprimés à libération modifiée PrVIMOVO®, à 375 mg / 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Les données comparatives sur la biodisponibilité provenant des 42 sujets qui ont complété l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

**TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

Naproxène (1 × 375 mg naproxène / 20 mg esoméprazole) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	828,9 841,9 (17,7)	822,9 838,1 (19,9)	100,7	96,8 – 104,8
ASC <sub>I</sub> (µg·h/mL)	903,5 915,6 (19,1)	887,6 907,1 (22,3)	101,8	97,6 – 106,1
C <sub>max</sub> (µg/mL)	47,6 48,7 (20,4)	48,3 49,4 (23,8)	98,6	91,2 – 106,7
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	12,0 (5,0 – 48,0)	11,0 (4,0 – 28,0)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	15,4 (15,9)	15,7 (18,2)		

<sup>1</sup>PrMYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène / esomeprazole sous forme d'esoméprazole magnésien) comprimés à libération modifiée, 375 mg / 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup>PrVIMOVO® (naproxène / esoméprazole sous forme d'esoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération modifiée, 375 mg / 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

<sup>3</sup>Exprimé uniquement en tant que médiane (marge)

<sup>4</sup>Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

**TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

Esoméprazole (1 × 375 mg naproxène / 20 mg esoméprazole) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	305,5 425,9 (98,8)	303,8 423,1 (91,1)	100,6	84,2 – 120,2
ASC <sub>I</sub> (µg·h/mL)	326,1 452,9 (100,0)	311,7 431,6 (90,8)	104,6	88,0 – 124,4
C <sub>max</sub> (µg/mL)	125,0 157,4 (81,2)	137,4 175,2 (71,1)	91,0	71,6 – 115,6
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,4 (0,5 – 4,0)	1,3 (0,3 – 4,0)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	2,5 (86,9)	1,5 (93,6)		

<sup>1</sup> Pr MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (naproxène / esomeprazole sous forme d'esoméprazole magnésien) comprimés à libération modifiée, 375 mg / 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> Pr VIMOVO® (naproxène / esoméprazole sous forme d'esoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération modifiée, 375 mg / 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que médiane (marge)

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Aucune étude de pharmacologie et de toxicologie non clinique n'a été effectuée sur les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole ou sur une association de naproxène et d'esoméprazole, étant donné que les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole sont une association à dose fixe de produits déjà approuvés, qui sont utilisés sous forme de traitement d'association libre. Il n'y a pas d'interactions connues entre le naproxène et l'esoméprazole qui pourraient indiquer des effets indésirables inédits ou synergiques sur le plan pharmacodynamique, pharmacocinétique ou toxicocinétique, une toxicité, une interaction physique ou chimique ou des problèmes de tolérabilité résultant de leur association. Pour une présentation détaillée de la pharmacologie et la toxicologie animales du naproxène et de l'esoméprazole en monothérapie, veuillez consulter les monographies de NAPROSYN et de NEXIUM. Une évaluation des effets non cliniques d'une association de naproxène et d'esoméprazole telle que les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole sont présentés dans la section ci-dessous (voir également [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## Cancérogenèse

Le naproxène et l'esoméprazole ont donné des résultats négatifs au test d'Ames, mais l'esoméprazole s'est révélé clastogène dans un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans des lymphocytes humains périphériques. L'oméprazole, l'énantiomère R de l'oméprazole et le lansoprazole ont provoqué le même type et le même degré d'aberrations chromosomiques dans les mêmes conditions expérimentales. Toutefois, l'esoméprazole n'a présenté aucun signe de pouvoir mutagène *in vivo*, malgré l'exposition considérable à laquelle ont été soumis les animaux traités.

Dans le cadre d'une étude de 2 ans sur la cancérogenèse orale chez le rat, on a administré du naproxène à raison de 8, 16 et 24 mg/kg par jour. Le naproxène n'a pas été cancérogène dans cette étude.

Dans des études à long terme sur la cancérogénicité et sur l'administration de doses répétées d'oméprazole, des carcinoïdes gastriques à cellules semblables aux cellules entérochromaffines (ECL) ont été notés chez le rat, mais non chez la souris ou le chien. Il a été démontré que le mécanisme en cause était indirect et non le résultat d'un effet direct de l'oméprazole sur les cellules ECL; l'inhibition prolongée de la sécrétion acide entraîne une hypergastrinémie persistante, provoquant une hyperplasie des cellules ECL, qui évolue avec le temps en carcinoïdes à cellules ECL.

## Toxicologie reproductive et développementale

Aucune anomalie squelettique ou viscérale ni aucune toxicité touchant la reproduction et le développement n'ont été observées durant les études des effets du naproxène sur l'embryon, le fœtus et la reproduction chez le rat et le lapin. Toutefois, dans les études sur la toxicité périnatale et postnatale chez le rat, le naproxène a entraîné des effets dystociques sur la parturition, ainsi qu'un certain degré de toxicité maternelle et des morts fœtales. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS pourrait être liée à une baisse de la contractilité utérine, qui pourrait être la cause du retard dans le début du travail chez les rates.

On a observé la présence d'une légère toxicité maternelle chez les rates gravides traitées par l'esoméprazole ou l'oméprazole, mais aucun effet indésirable n'a été noté pour ce qui est de la survie ou du développement embryofœtal. Le traitement de lapines gravides par l'esoméprazole ou l'oméprazole n'a pas non plus indiqué la présence d'un risque de perturbation du développement embryofœtal. Toutefois, on a noté une toxicité maternelle grave et proportionnelle à la dose à des doses et à des expositions relativement faibles aux médicaments, entraînant certains effets mineurs sur les portées.

Encore une fois, on s'attend à ce que l'administration concomitante de naproxène et d'esoméprazole dans les études de toxicité sur la reproduction entraîne simplement les effets connus des deux composés administrés séparément, y compris une toxicité maternelle, des effets sur la parturition et une certaine hausse d'effets mineurs sur les portées.

## Toxicité de doses uniques et répétées

Après l'administration de doses uniques ou répétées de naproxène par voie orale, les principaux effets observés étaient de l'irritation gastro-intestinale (y compris des érosions, des ulcérations et des hémorragies), surtout dans l'intestin grêle, et des lésions rénales. De nombreuses autres observations

considérées comme des conséquences des effets digestifs ont également été notées. Chez le chien en particulier, la dose maximale tolérée était de beaucoup inférieure à ce qui est toléré chez d'autres espèces.

L'administration répétée d'esoméprazole chez le rat et le chien a entraîné des effets qui ne sont pas étonnants pour cette classe d'inhibiteurs de la sécrétion acide, c'est-à-dire, des altérations histopathologiques dans l'estomac, accompagnées d'une hausse proportionnelle à la dose du poids de l'estomac et des taux sériques de gastrine. Ces effets résultent de la stimulation de la gastrine et/ou de l'inhibition de la sécrétion acide gastrique. Un léger changement hématologique indicatif d'une légère anémie (carence en fer) microcytaire hypochrome est un autre effet notable observé dans les études chez le rat.

On ne s'attend pas que l'administration concomitante de naproxène et d'esoméprazole entraîne toute nouvelle toxicité ou exacerbation par rapport aux toxicités connues associées à chaque composé. On s'attend que l'administration combinée de naproxène et d'esoméprazole dans les études sur la toxicité de doses répétées entraîne simplement les effets connus des deux composés administrés séparément, fort probablement dominés par les effets irritants du naproxène sur le tube digestif.

### **Autres études sur la toxicité**

Les IPP de la classe des benzimidazoles sont instables en milieu acide et, par conséquent, ils ont été habituellement administrés sous forme entérosoluble afin de réduire leur dégradation par l'acide gastrique avant leur absorption dans l'intestin grêle. Dans ce contexte, il est donc pertinent de savoir que l'esoméprazole contenu dans les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole est à libération immédiate et non entérosoluble (c.-à-d. protégé de l'acide gastrique) et que, par conséquent, on s'attendait à une certaine dégradation de l'esoméprazole dans le milieu acide de l'estomac et à une biodisponibilité quelque peu réduite. Toutefois, la grande majorité des études non cliniques, en particulier les études sur la toxicité, réalisées pour appuyer l'homologation de l'oméprazole et de l'esoméprazole ont été effectuées avec des ingrédients actifs à libération immédiate; par conséquent, il est très probable qu'il y ait eu dans ces études une dégradation dans l'estomac des animaux utilisés.

D'autres études non cliniques ayant pour objectif d'examiner le pH de l'estomac chez le rat et le chien dans les mêmes conditions que dans les études antérieures sur la toxicité de l'esoméprazole ont été effectuées. Les résultats de ces études ont montré que le pH du suc gastrique des animaux était pertinent pour les patients traités par comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole.

L'étude *in vitro* et la comparaison subséquentes de la dégradation de l'esoméprazole par l'acide contenu dans le suc gastrique chez le rat, le chien et l'humain ont montré que les profils des produits de dégradation chimique étaient semblables sur le plan qualitatif dans les différentes espèces, bien que certaines différences quantitatives aient été observées. La mesure du pH gastrique chez le chien et le rat a montré que les animaux utilisés dans les études antérieures sur la toxicité réalisées avec de l'esoméprazole à libération immédiate avaient été exposés à un mélange de produits de dégradation de l'esoméprazole qui s'étaient formés dans leur estomac, et l'étude *in vitro* a montré que le profil de dégradation était semblable dans le suc gastrique humain et celui des animaux.

De même, une deuxième étude *in vitro* a montré que les produits de dégradation de l'esoméprazole radiomarqué qui se formaient dans le suc gastrique obtenu d'humains et de rats et dans du suc intestinal artificiel étaient généralement semblables sur les plans qualitatif et quantitatif. À la lumière de ces résultats, on peut s'attendre à ce que le traitement de patients par l'esoméprazole à libération immédiate n'entraîne pas une exposition à d'autres produits de dégradation de l'esoméprazole par l'acide, comparativement à ceux qui résultent du traitement de rats ou de chiens par l'esoméprazole à libération immédiate ou de sujets humains par l'esoméprazole entérosoluble.

## **Pharmacologie animale**

**Principaux effets pharmacologiques :** Il a été démontré dans divers tests effectués chez des animaux que le naproxène possédait une activité anti-inflammatoire et analgésique. Le naproxène semble agir, du moins en partie, comme les autres agents anti-inflammatoires par le biais de l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines.

L'esoméprazole inhibe l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase gastrique, soit l'enzyme identifiée comme la pompe à protons de la cellule pariétale, et entraîne une profonde inhibition de la sécrétion acide gastrique. En raison de son mode d'action particulier et de son effet spécifique sur la sécrétion acide, l'esoméprazole n'exerce aucun autre effet pharmacodynamique important qui ne serait pas lié à l'inhibition de la sécrétion acide gastrique.

Par conséquent, les deux composants des comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole exercent leur activité pharmacologique par des mécanismes très spécifiques et passablement différents. On ne s'attend donc à aucune interaction pharmacologique directe et/ou indésirable entre les deux composés.

## **Données pharmacocinétiques :**

### *Absorption et distribution*

Le naproxène a été rapidement absorbé chez toutes les espèces étudiées (dont l'humain), la demi-vie d'élimination se situant entre 2 et 35 heures. Une fraction importante du médicament se distribue dans le sang, principalement sous forme de naproxène inchangé. Chez l'humain, le naproxène est lié aux protéines plasmatiques dans des proportions très élevées, soit plus de 99 %, aux concentrations plasmatiques thérapeutiques. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est comparativement moins élevé chez les animaux.

L'esoméprazole est rapidement absorbé du tube digestif après administration par voie orale, chez le rat et le chien. Toutefois, sa biodisponibilité n'atteint que 34 % chez le rat, ce qui semble indiquer un effet de premier passage important. Après l'absorption, l'esoméprazole se distribue rapidement dans les sites extravasculaires, sa demi-vie d'élimination étant d'environ 10 minutes chez le rat et de 30 à 50 minutes chez le chien. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est de 85 à 90 % chez le rat et le chien et d'environ 97 % chez l'humain.

On ne s'attend pas à ce que le naproxène ou l'esoméprazole ait un effet sur l'absorption et/ou la distribution générale de l'autre médicament. Toutefois, étant donné que le naproxène affiche un degré

de liaison aux protéines plasmatiques très élevé chez l'humain, il est possible que la pharmacocinétique d'un autre médicament fortement lié aux protéines, tel que l'esoméprazole, soit altérée en cas d'administration concomitante. Cela dit, rien n'indique qu'il y a des interactions pharmacocinétiques entre le naproxène et l'esoméprazole ou l'oméprazole, son racémate, lorsqu'ils sont utilisés en traitement d'association (mais en tant que composants distincts) en situation clinique. De plus, aucune interaction n'a été observée entre le naproxène et l'esoméprazole dans les études de pharmacologie clinique sur les comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole et/ou ses composants individuels.

### *Métabolisme et excrétion*

Le naproxène et ses métabolites sont éliminés principalement dans l'urine (86 à 94 %) chez toutes les espèces, à l'exception du chien. Dans cette espèce, une proportion importante (50 %) du naproxène est éliminée dans les fèces, ce qui témoigne d'une circulation entérohépatique et explique la longue demi-vie du naproxène chez le chien.

L'esoméprazole et l'oméprazole sont largement métabolisés dans le foie par le système enzymatique du CYP. Les études n'ont pas indiqué de différence majeure entre les deux composés, en fonction des espèces ou du sexe, sur le plan de la biotransformation qualitative ou de la structure des métabolites formés. Les métabolites sont rapidement éliminés dans l'urine et les fèces.

Le naproxène et l'esoméprazole sont métabolisés par le système enzymatique du CYP dans le foie, mais (du moins chez l'humain) par des isoenzymes différentes. Par conséquent, il est peu probable qu'il y ait une compétition et/ou une interaction métabolique entre ces deux médicaments en ce qui a trait aux enzymes du CYP. Les deux composés sont principalement éliminés sous forme de glucuroconjugués, dans l'urine dans le cas du naproxène ou dans la bile et l'urine dans le cas de l'esoméprazole. Comme pour les données pharmacocinétiques sur le traitement d'association en situation clinique, on ne pense pas qu'il se produira une compétition et/ou une interaction après l'administration d'une association de naproxène et d'esoméprazole à des doses pertinentes sur le plan thérapeutique chez l'humain.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. NAPROSYN [375 and 500 mg Comprimés entérosolubles, 750 mg Comprimés à libération prolongée, 25 mg/mL Suspension], numéro de contrôle de la présentation 159220, Monographie de produit, Hoffman la Roche. (08 JAN 2013)
2. NEXIUM [20 mg, 40 mg Comprimés à libération retardée, 10 mg Granules à libération retardée], numéro de contrôle de la présentation 223396, Monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc. (03 JUN 2019)
3. VIMOVO Comprimés à libération modifiée, 375 mg de naproxène / 20 mg d'esoméprazole et 500 mg de naproxène / 20 mg d'esoméprazole, numéro de contrôle de la présentation 263084, Monographie de produit, Xediton Pharmaceuticals Inc. (16 NOV 2022)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR**

#### Comprimés à libération modifiée de naproxène/esoméprazole

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR**.

#### Mises en garde et précautions importantes

**Si vous présentez ou avez déjà présenté un des problèmes médicaux suivants, consultez votre professionnel de la santé pour discuter des options de traitement autres que MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR :**

- Crise cardiaque ou angine de poitrine
- AVC ou mini-AVC
- Perte de la vue
- Grossesse en cours (moins de 28 semaines)
- Insuffisance cardiaque congestive

#### Pourquoi **MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR** est-il utilisé ?

**MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR** est utilisé chez les adultes pour traiter les signes et symptômes de :

- l'arthrose
- la polyarthrite rhumatoïde
- la spondylarthrite ankylosante

**MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR** aide à réduire la douleur, l'enflure, la rougeur et la chaleur (inflammation). Il est utilisé chez les personnes qui :

- ont besoin de prendre un médicament anti-inflammatoire
- courent un risque d'avoir un ulcère d'estomac ou un ulcère dans le petit intestin

#### Comment **MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR** agit-il?

**MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR** contient deux médicaments qui agissent ensemble.

- Le naproxène appartient à un groupe de médicaments appelés « anti-inflammatoires non stéroïdiens » (AINS). Il réduit les substances dans votre corps qui causent la douleur et l'inflammation.
- L'esoméprazole appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de la pompe à

protons » (IPP). Il réduit la quantité d'acide que votre estomac produit.

- Le naproxène peut occasionner les lésions à l'estomac, alors que l'esoméprazole peut contribuer à diminuer ces lésions.
- MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR ne fait que traiter les symptômes de douleur et d'inflammation dus à la maladie aussi longtemps que vous le prenez. MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR ne guérit pas la maladie.

### **Quels sont les ingrédients de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR?**

Ingrédient médicinaux : Naproxène (noyau entérosoluble à libération retardée) et esoméprazole (enrobage à libération immédiate, sous forme d'esoméprazole magnésien).

Ingrédients non médicinaux : Hydroxyde d'ammonium, dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, monoglycérides di-acétylés, stéarate de glycéryle, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, polysorbate 80, povidone, polyéthylèneglycol, propylèneglycol, gomme laque, carbonate de sodium anhydre, dioxyde de titane, citrate de triéthyle.

### **MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Comprimés à libération modifiée : 375 mg de naproxène / 20 mg d'esoméprazole et 500 mg de naproxène / 20 mg d'esoméprazole.

### **Ne prenez pas MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR si:**

- vous avez subi un pontage coronarien (intervention prévue ou récente)
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque grave et non maîtrisée
- vous avez des saignements dans le cerveau ou d'autres troubles hémorragiques
- vous êtes présentement enceinte (après 28 semaines de grossesse)
- vous allaitez (ou si vous prévoyez allaiter)
- vous êtes allergique au naproxène, à l'esoméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des ingrédients non médicinaux de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR (voir **Quels sont les ingrédients de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR?**)
- vous avez des antécédents d'asthme, d'urticaire, ou des symptômes de réaction allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS (comme le célécoxib, le diclofénac et l'ibuprofène)
- vous avez un ulcère (actif)
- vous avez un saignement actif de l'estomac ou de l'intestin
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- vous avez une maladie du foie (active ou grave)
- vous avez une maladie des reins (grave ou qui s'aggrave)
- vous avez un taux élevé de potassium dans le sang
- vous prenez rilpivirine
- vous avez moins de 18 ans

Les patients qui ont pris un médicament dans la même classe que MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR après un certain type de chirurgie cardiaque (pontage aortocoronarien) étaient plus susceptibles de



présenter une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral (AVC), des caillots sanguins dans les jambes ou les poumons ainsi que des infections ou d'autres complications que les patients qui N'AVAIENT PAS pris ce médicament. MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR ne doit pas être utilisé après un pontage aortocoronarien récent.

**Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment si vous :**

- faites de l'hypertension
- avez un taux élevé de cholestérol
- êtes diabétique ou si vous suivez un régime à faible teneur en sucre
- faites de l'athérosclérose
- avez une mauvaise circulation dans vos extrémités, par exemple vos mains et vos pieds
- êtes fumeur ou ancien fumeur
- avez une maladie rénale ou des problèmes urinaires
- avez des antécédents d'ulcère ou de saignement à l'estomac ou à l'intestin (intestin grêle ou gros intestin)
- avez déjà eu des saignements dans le cerveau
- avez des troubles hémorragiques
- si vous devez subir un test sanguin spécifique (chromogranine A).

**Autres mises en garde à connaître :**

**Crise cardiaque et accident vasculaire cérébral :** Les médicaments comme naproxène/esoméprazole pourraient être associés à une augmentation du risque de crise cardiaque (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral. Ce risque pourrait survenir tôt durant le traitement.

**Effets secondaires graves :** MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR peut causer des effets secondaires graves, y compris :

- **Réactions cutanées graves :** Dans de rares cas, les réactions cutanées graves ou potentiellement mortelles énumérées ci-dessous ont été signalées avec certains AINS, comme MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR.
  - éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS),
  - syndrome de Stevens-Johnson (SSJ),
  - nécrose épidermique toxique,
  - dermatite exfoliative, et
  - érythème multiforme

Vous pourriez être plus à risque de présenter de graves réactions cutanées au cours du premier mois de traitement. Voir le tableau « Effets indésirables graves et mesures à prendre », ci-dessous pour de plus amples renseignements sur ces réactions et d'autres effets secondaires graves.

- **Graves problèmes d'estomac et d'intestins :** MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR peut causer de graves problèmes d'estomac et d'intestins. Informez votre professionnel de la santé des

symptômes qui pourraient être le signe d'un problème plus sérieux à l'estomac ou aux intestins, tels que :

- difficulté à avaler.
- perte de poids non voulue.
- vomissements de sang ou de nourriture.
- selles noires (teintées de sang).

Voir le tableau « Effets indésirables graves et mesures à prendre », ci-dessous pour de plus amples renseignements sur ces réactions et d'autres effets secondaires graves.

**Antibiotiques :** Si vous prenez des antibiotiques en même que MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR vous pourriez :

- éprouvez des symptômes comme une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse et répétée), accompagnée ou non de fièvre et de sensibilité ou de douleur abdominale. Ce sont des symptômes d'inflammation de l'intestin causée par une infection (*Clostridium difficile*).

Dans ce cas, cessez de prendre le traitement d'association et informez immédiatement votre professionnel de la santé.

**Chirurgie :** Dites à tout médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez que vous prenez de médicament. C'est particulièrement important si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.

**Grossesse :** Dites à votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Il y a des risques spécifiques dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.

**Fertilité :** MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR peut affecter votre fertilité. Cela signifie qu'il peut être difficile pour vous d'avoir un enfant. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

**Conduite automobile et utilisation de machines :** MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Faites attention si vous devez conduire ou faire des activités qui nécessitent de la vigilance. Si vous vous sentez somnolent, ou avez des étourdissements ou une sensation de tête légère après avoir pris MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, NE conduisez PAS et NE faites PAS fonctionner de machines.

**L'usage prolongé de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR :** L'usage prolongé de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR peut :

- nuire à l'absorption de la vitamine B12 des aliments. Cela pourrait entraîner une carence en vitamine B12 dans votre corps. Parlez de ce risque avec votre professionnel de la santé.
- entraîner un faible taux sanguin de magnésium chez certaines personnes. Lorsque le taux de magnésium est inférieur à la normale, il peut entraîner une baisse du calcium sanguin et du potassium sanguin.
- augmenter le risque de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Parlez de ce risque avec votre professionnel de la santé.

- provoquer la croissance de polypes dans votre estomac.

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

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR :**

- Antiacides, utilisé pour traiter les symptômes de l'excès d'acide gastrique
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression tels que inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle tels que inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (énalapril, lisinopril, perindopril, ramipril), ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (candésartan, irbésartan, losartan, valsartan)
- Médicaments qui préviennent la formation de caillots sanguins tels que warfarine, AAS, et clopidogrel. L'emploi de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR avec le clopidogrel doit être évité car il peut réduire l'efficacité du clopidogrel.
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes tels que prednisone), utilisés en tant qu'anti-inflammatoires
- Cyclosporine, utilisée pour traiter l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, la maladie de Crohn, le syndrome néphrotique, et dans les cas de greffes d'organes, pour prévenir le rejet
- Digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques
- Diurétiques (tels que furosémide, hydrochlorothiazide), utilisés pour abaisser la tension artérielle
- Médicaments utilisés dans le traitement du cancer tels que erlotinib
- Lithium, utilisé pour traiter certains types de dépression
- Méthotrexate, utilisé en fortes doses pour traiter le cancer. Votre professionnel de la santé pourrait vous dire de cesser temporairement de prendre MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR pendant que vous prenez du méthotrexate.
- Contraceptifs oraux, utilisé pour prévenir la grossesse
- Hypoglycémiant oraux (médicaments contre le diabète), utilisés pour abaisser la glycémie
- Tacrolimus, utilisé pour réduire le risque de rejet d'organe
- Diazépam, utilisé pour traiter l'anxiété
- Phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie
- Cilostazol (pas disponible au Canada), utilisé pour traiter la mauvaise circulation dans les jambes
- Cisapride (pas disponible au Canada), utilisé pour aider à vider l'estomac
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme itraconazole, kétoconazole, et voriconazole
- Médicaments utilisés pour traiter la tuberculose comme rifampine
- Médicaments utilisés pour traiter le VIH, comme atazanavir, nelfinavir et saquinavir. MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR peut réduire l'efficacité ou accroître les effets secondaires de certains médicaments utilisés pour traiter le VIH. MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR ne devrait pas être utilisé avec l'atazanavir, le nelfinavir ou le saquinavir.
- Médicaments à base de plantes, comme le millepertuis
- Alcool

**Comment prendre MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR :**

- Toujours suivre à la lettre les instructions de votre professionnel de la santé lorsque vous prenez MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR. NE PAS augmenter ou réduire la dose, ni cesser de prendre MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR sans d'abord en parler avec votre professionnel de la santé.
  - Cesser de prendre MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR après l'avoir pris pendant une longue période de temps peut causer des troubles d'estomac.
- Prenez MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR au moins 30 minutes avant un repas.
- Avalez les comprimés MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR entiers avec de l'eau. NE PAS croquer, diviser ni écraser les comprimés.

**Si vous le pouvez, prenez la dose la plus faible possible pendant la période la plus courte possible.**

Prendre une trop grande quantité de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR pourrait accroître vos risques de présenter des effets secondaires indésirables et parfois dangereux, en particulier si vous êtes une personne âgée, si vous avez d'autres maladies ou si vous prenez d'autres médicaments.

**Rappelez-vous, ce médicament vous a été prescrit spécifiquement seulement. N'EN donnez PAS à d'autres personnes. Cela pourrait nuire à leur santé, même si leurs symptômes sont semblables aux vôtres.**

**Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé décidera de la meilleure posologie, selon votre état de santé. La dose habituelle est de soit 375/20 mg deux fois par jour ou de 500/20 mg deux fois par jour.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR, prenez-la dès que vous vous en rappelez. S'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et poursuivez avec la prochaine dose au moment prévu. Revenez ensuite à votre horaire habituel. Ne prenez pas une double dose.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR?**

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir en MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR. Si vous éprouvez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR peut entraîner une plus grande sensibilité au soleil. Le soleil

ou une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules, une éruption cutanées, une rougeur, des démangeaisons ou une coloration anormale de la peau, ou encore, une altération de la vision. Si vous présentez une réaction attribuable au soleil, consultez votre professionnel de la santé.

Les maux d'estomac sont un problème qui survient couramment à l'emploi d'AINS tels que le naproxène. L'esoméprazole que contient MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR aide à diminuer cet effet secondaire. Cependant, des effets secondaires, habituellement légers, ont été signalés à l'emploi de l'esoméprazole. Dans votre cas, ils peuvent ne pas être causés par l'esoméprazole, mais seul un professionnel de la santé peut évaluer la situation. S'ils deviennent inconfortables (ou durent plus de 1 à 2 jours), veuillez en discuter avec votre professionnel de la santé.

Fréquents (les effets secondaires fréquents comprennent) :

- Nausée
- Maux d'estomac
- Diarrhée
- Maux de tête

Peu fréquents (les effets secondaires peu fréquents comprennent) :

- Sécheresse de la bouche
- Étourdissements
- Insomnie
- Sensation de brûlure, de picotement ou d'engourdissement
- Enflure des extrémités
- Somnolence
- Sensation que vous bougez ou que l'espace autour de vous bouge (vertige)

Rares (les effets secondaires rares comprennent) :

- Altération du goût
- Nervosité
- Perte de cheveux
- Transpiration accrue

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Effets secondaires graves de l'esoméprazole et mesures à prendre</b>			
<b>RARE</b>			
<b>Troubles sanguins</b> (faible numération des globules blancs et/ou rouges) : sensation de fatigue ou faiblesse, pâleur de la peau, ecchymoses ou saignements		✓	

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
qui durent plus longtemps de d'habitude si vous blessez, fièvre, frissons			
<b>Infection fongique gastro-intestinale</b> : diarrhée, vomissement, méléna, hémorragie, douleur abdominale, et fièvre		✓	
<b>Hépatite</b> (inflammation du foie) : la peau et les yeux ont une apparence jaunâtre			✓
<b>Myalgie</b> (douleur musculaire) : muscles endoloris, sensibilité ou faiblesse musculaire		✓	
<b>Photosensibilité</b> (sensibilité aux rayons du soleil) : peau qui démange et qui rougit lorsqu'exposée au soleil		✓	
<b>Graves réactions allergiques</b> : essoufflement, douleur ou inconfort thoracique, avoir soif, uriner moins souvent, moins d'urine ou urine foncée, enflure ou réaction/choc anaphylactique			✓
<b>Réactions cutanées</b> : éruption cutanée, dermatite, démangeaisons et/ou urticaire		✓	
<b>Stomatite</b> (aphtes buccales, rougeur et enflure de la paroi de la bouche) : inflammation dans la bouche		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Comportement agressif</b>		✓	
<b>Colite à <i>Clostridium difficile</i></b> (inflammation des intestins) : diarrhée grave ou persistante, douleur abdominale, nausée et vomissement, fièvre		✓	
<b>Conscience réduite</b>		✓	

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Gynécomastie</b> : Grossissement des seins chez les hommes (et/ou les femmes)		✓	
<b>Hallucinations</b> : voir ou entendre des choses qui ne sont pas là		✓	
<b>Hypomagnésémie</b> (faible taux de magnésium dans le sang) : mouvements oculaires anormaux, fatigue, spasmes ou crampes musculaires, faiblesse musculaire, engourdissement		✓	
<b>Déficiences hépatiques</b> (grave trouble de la fonction hépatique, insuffisance hépatique) : peau de couleur jaunâtre, blancs des yeux jaunes (ictère), saignement facile, abdomen gonflé, désorientation ou confusion mentale, endormissement, coma		✓	
<b>Faiblesse musculaire</b>		✓	
<b>Néphrite</b> (inflammation du rein) : appétit réduit, difficulté à respirer, fatigue, miction fréquente, démangeaisons, nausée, vomissement		✓	
<b>Graves réactions cutanées</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desquamation de la peau ou formation de cloques (avec ou sans pus) qui peut également affecter vos yeux, votre bouche, votre nez ou vos organes génitaux, démangeaisons, grave éruption cutanée, bosses sous la peau, douleur cutanée, changement de couleur de la peau (rouge, jaunâtre ou violacée)</li> <li>• Enflure et rougeur des yeux ou du visage</li> </ul>			✓

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sentiment pseudogrippal, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux</li> </ul>			
<b>INCONNU</b>			
<b>Lupus érythémateux cutané subaigu</b> : nouvelle ou aggravation de la douleur articulaire, éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil			✓
<b>Effets secondaires graves de l'AINS et mesures à prendre</b>			
<b>RARE</b>			
<b>Graves réactions cutanées</b> : fièvre, éruption cutanée grave, ganglions enflés, sentiment pseudogrippal, formation de cloques et desquamation de la peau qui peuvent débuter autour de ou dans la bouche, le nez, et les organes génitaux et qui se propagent à d'autres régions du corps, enflure du visage et/ou des jambes, jaunissement de la peau et des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort thoracique, avoir soif, uriner moins souvent, moins d'urine ou urine foncée			✓
<b>INCONNU</b>			
<b>Asthme</b> : essoufflement, respiration sifflante, trouble respiratoire ou serrement thoracique			✓
Vision brouillée ou tout trouble visuel			✓
Frissons, fièvre, courbatures ou douleurs musculaires, ou autres symptômes pseudogrippaux, surtout s'ils surviennent avant ou en association avec une éruption			✓



Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
cutanée; ces symptômes peuvent être les premiers signes d'une grave réaction allergique au médicament			
<b>Colite</b> : selles sanguinolentes ou noires et goudroneuses			✓
Étourdissement, sensation ébrieuse		✓	
<b>Œdème</b> : enflure des pieds, des membres inférieurs; gain de poids		✓	
Maux de tête, torticolis		✓	
Troubles auditifs		✓	
<b>Jaunisse (ictère)</b> : décoloration jaune de la peau et des yeux, avec ou sans démangeaisons de la peau			✓
Malaise, fatigue, perte d'appétit		✓	
Confusion mentale, dépression		✓	
<b>Maladie rénale</b> : tout changement dans la quantité ou la couleur de votre urine (rouge ou brune), toute douleur ou difficulté ressentie lors de la miction			✓
Éruption cutanée, urticaire, enflure ou démangeaisons			✓
Vomissements ou indigestion persistante, nausée, douleur à l'estomac ou diarrhée		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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.*

### Entreposage :

Les comprimés MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR doivent être conservés dans leur contenant d'origine. Gardez les flacons fermés hermétiquement pour protéger les comprimés contre l'humidité. Ne gardez pas MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR dans l'armoire à pharmacie de la salle de bain ou dans tout autre endroit chaud ou humide.

Conservez à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

NE conservez PAS les médicaments expirés ni ceux dont vous n'avez plus besoin. Retournez à votre pharmacien. On ne doit pas jeter les médicaments dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Votre professionnel de la santé disposera convenablement tous les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

### Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-NAPROXEN / ESOMEPRAZOLE MR :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC.

Dernière révision 04 JUL 2023