

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

NAPROXEN

Comprimés de naproxène sodique
Caplets, 220 mg, Orale
USP

Anti-inflammatoire non stéroïdien
Analgésique et antipyrétique

PHARMASCIENCE INC.
6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date d'approbation initiale :
10 FÉV 2011

Date de révision :
19 JUL 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283653

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Femmes qui allaitent	8
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Réactions indésirables à un médicament au cours des essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	11
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.4 Interactions médicament-médicament	13
9.5 Interactions médicament-aliment	15
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	15
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	15
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1 Mode d'action	16
10.2 Pharmacodynamie.....	16

10.3 Pharmacodynamique	16
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	18
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
14 ESSAIS CLINIQUES	20
14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études	20
14.2 Résultats des études.....	21
14.3 Études comparatives de biodisponibilité.....	23
15 MICROBIOLOGIE	24
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	24
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	29
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NAPROXEN (Comprimés de naproxène sodique, USP) est indiqué pour la réduction de la fièvre et le soulagement de la douleur.

- NAPROXEN s'est révélé efficace en clinique pour soulager la douleur arthritique. NAPROXEN soulage la douleur et la raideur quotidiennes associées à l'arthrite. NAPROXEN soulage la raideur matinale et la douleur arthritique au repos, à la mobilisation passive et à la mise en charge, ainsi que la douleur arthritique survenant le jour ou la nuit.
- NAPROXEN contribue à soulager la douleur nocturne associée à l'arthrite.
- NAPROXEN soulage la douleur de l'inflammation.
- NAPROXEN soulage la douleur ou la raideur des troubles rhumatismaux ou arthritiques.
- NAPROXEN soulage la douleur articulaire et corporelle.
- NAPROXEN soulage la douleur musculaire.
- NAPROXEN soulage la douleur des entorses et claquages musculaires.
- NAPROXEN soulage le mal de dos.
- NAPROXEN soulage le mal de tête.
- NAPROXEN soulage la migraine.
- NAPROXEN soulage la dysménorrhée (règles douloureuses).
- NAPROXEN soulage la douleur des petites chirurgies.
- NAPROXEN soulage le mal de dents.
- NAPROXEN soulage la douleur des extractions dentaires
- NAPROXEN soulage les courbatures et douleurs mineures associées au rhume.

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de NAPROXEN chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été démontrées. Par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé d'indication chez les enfants de moins de 12 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit chez les personnes âgées entraîne des différences en matière d'innocuité; un bref commentaire figure dans les sections pertinentes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le naproxène sodique est contre-indiqué chez les patients ci-dessous.

- Patients qui ont déjà présenté une allergie au naproxène sodique.
- Patients qui présentent une hypersensibilité connue au principe actif, soit le naproxène (y compris le naproxène sodique) ou à un des excipients des caplets. Une liste complète figure à la rubrique 6 PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Patients qui ont des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique causés par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS (soit syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS - rhinosinusite, urticaire/oedème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. Les personnes qui souffrent des problèmes médicaux ci-dessus risquent de présenter une grave réaction, même s'ils ont déjà pris un AINS sans présenter de réaction indésirable.
- Patients qui présentent un ulcère gastro-duodéal en poussée évolutive ou qui ont des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie digestive active.
- Patients qui présentent une maladie intestinale inflammatoire.
- Patients qui présentent une insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie évolutive.
- Patients qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou une néphropathie qui s'aggrave (chez les personnes qui présentent une insuffisance rénale moins marquée, comme la prise d'AINS peut produire une dégradation de la fonction rénale; une surveillance s'impose).
- Femmes qui sont au troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de la parturition.
- Utilisation immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Pour l'automédication, NAPROXEN ne doit pas être pris pendant plus de cinq jours contre la douleur et de trois jours contre la fièvre. Si la douleur ou la fièvre persiste, il faut consulter un médecin.
- Le comprimé doit être pris avec un grand verre d'eau, à jeun ou non. La prise concomitante d'un antiacide est permise. L'absorption peut être légèrement plus lente si le comprimé est pris avec un repas.
- Si les symptômes changent, consulter un médecin.
- Il faut respecter la posologie recommandée, sauf indication contraire d'un médecin.
- NAPROXEN est aussi inoffensif pour l'estomac que l'acétaminophène à 500 mg et l'ibuprofène à 200 mg si l'on ne dépasse pas la dose quotidienne maximale et la durée du traitement recommandée.
- NAPROXEN est un médicament en vente libre qui soulage la douleur pendant jusqu'à 12 heures après la prise d'un comprimé.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Personnes de 12 à 65 ans : 1 caplet toutes les 8 à 12 heures. Chez les adultes de plus de 65 ans, 1 caplet toutes les 12 heures. Il ne faut pas prendre plus de 2 caplets par période de 24 heures. Le médicament doit être pris avec un grand verre d'eau.
- Enfants de moins de 12 ans : NAPROXEN ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans, car son innocuité chez les enfants n'a pas été démontrée.

4.4 Administration

Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

4.5 Dose omise

Si vous oubliez de prendre votre dose à l'heure habituelle, ne vous inquiétez pas; prenez-la dès que vous aurez constaté votre oubli. Ne prenez pas plus de deux doses par période de 24 heures.

5 SURDOSAGE

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Caplets à 220 mg	FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, povidone.

220 mg : Chaque caplet de NAPROXEN (naproxène sodique) bleu, ovale, biconvexe, enrobé, portant l'inscription "220" gravée d'un côté et rien de l'autre.

Disponible en flacons PEHD de 24, 30, 50, 100, 120, 125, 150, 200 et 250 caplets.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Appareil cardiovasculaire

Patients qui présentent une insuffisance cardiaque grave et qui ont des antécédents d'hypertension.

Le naproxène peut atténuer l'effet antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Les patients devraient discuter avec leurs médecins si ceux-ci prennent de l'acide acétylsalicylique et planifient de prendre du naproxène sodique (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#) de la monographie de produit).

Appareil digestif

Patients qui ont des antécédents médicaux de maladie gastro-intestinale, dont d'ulcère gastro-duodéal. Le naproxène sodique n'est pas indiqué contre la douleur d'origine gastro-intestinale.

Système sanguin et lymphatique

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Système nerveux

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

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité** : Le naproxène, comme tout médicament qui inhibe les cyclo-oxygénases/la synthèse des prostaglandines, peut altérer la fertilité et n'est pas recommandé chez les femmes qui essaient de concevoir. Chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir ou qui subissent des tests visant à cerner la cause de l'infertilité, l'abandon du traitement par le naproxène doit être envisagé (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Appareil respiratoire

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

Peau

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets néfastes sur la grossesse et/ou sur le développement embryo-fœtal. Selon les données d'études épidémiologiques, le risque de fausse couche et de malformation cardiaque serait plus élevé chez les femmes qui ont pris un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Chez l'animal, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines produisait une augmentation des pertes avant et après l'implantation ainsi que de la létalité embryo-fœtale. De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, dont cardiovasculaires, a été signalée chez des animaux qui avaient reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogénèse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

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

Les personnes âgées sont aussi exposés aux lésions de la partie inférieure de l'oesophage, dont ulcères et hémorragies.

Personnes qui suivent un régime hyposodé :

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité de naproxène sodique a été déterminé par une méta-analyse de 46 essais cliniques menés pendant le programme de développement clinique de naproxène sodique. Les essais ont porté sur la prise d'une seule dose de naproxène sodique (données réunies sur les doses de 220 mg ou de 440 mg) ou de doses multiples de naproxène sodique (440 mg/jour et 880 mg/jour), ou sur la prise de naproxène sodique au besoin (jusqu'à 880 mg/jour). Durant ces essais, un total de 4 623 sujets ont été traités par ALEVE® et 2 659 sujets ont reçu un placebo. Les essais cliniques n'ont pas fait ressortir de différences entre les effets indésirables du naproxène sodique et du placebo, les effets indésirables gastro-intestinaux (nausées [4,4 %], dyspepsie [1,9 %], vomissements [1,8 %]) et ceux associés au système nerveux (maux de tête [4,9 %], somnolence [2,4 %], étourdissements [2 %]) étant les plus souvent signalés. Une évaluation des effets indésirables gastro-intestinaux n'a pas fait ressortir de différences entre naproxène sodique et le placebo. Il n'y a pas eu d'effet indésirable gastro-intestinal grave (hémorragie ou perforation) ni de cas d'anaphylaxie.

Parmi les effets indésirables du naproxène sodique en vente libre et/ou prescrit par un médecin (dose élevée et/ou traitement de longue durée) signalés depuis la commercialisation, ceux qui ont été signalés le plus souvent ($\geq 1\%$ à $< 10\%$) étaient de nature gastro-intestinale ou associés au système nerveux. Les effets indésirables les plus courants du naproxène sodique en

vente libre sont étourdissements, maux de tête, sensation de tête légère, dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac et douleurs abdominales. Les effets indésirables du naproxène sodique observés au cours de la prise à court terme sont normalement légers et disparaissent après l'arrêt de la prise du médicament. La prise à court terme de naproxène sodique peut dans de rares cas causer un ulcère, une hémorragie ou une perforation des voies digestives. Les effets indésirables sont associés à tous les AINS; aucun effet indésirable n'est associé qu'au naproxène.

8.2 Réactions indésirables à un médicament au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le profil d'innocuité du naproxène sodique a été déterminé par une méta-analyse des essais cliniques menés pendant le programme de développement clinique du naproxène sodique. Cette méta-analyse a porté sur un total de 46 essais à double insu, contrôlés par placebo et avec répartition aléatoire portant sur la prise d'une seule dose de naproxène sodique (données réunies*/données sur les doses de 220 mg ou de 440 mg) ou de doses multiples de naproxène sodique (440 mg/jour et 880 mg/jour) ou sur la prise du naproxène sodique au besoin (jusqu'à 880 mg/jour). Au total, 4623 sujets ont été traités par naproxène sodique et 2659 sujets ont reçu un placebo. Cinquante-deux pour cent des sujets ont participé aux essais sur la prise d'une seule dose, 20 % ont participé aux essais sur la prise de doses multiples (ayant tous duré 7 jours) et 28 % ont participé aux essais sur la prise du naproxène sodique au besoin. La majorité des sujets étaient Blancs et il y avait légèrement plus de femmes que d'hommes. La moyenne d'âge des sujets était d'entre 20 et 39 ans, sauf pour les 422 sujets des essais sur l'arthrite, chez qui elle était d'un peu plus de 60 ans. Il n'y a pas eu de différence entre le naproxène sodique et le placebo pour ce qui est de l'incidence de tous les effets indésirables au cours des essais sur la prise d'une dose unique ou de doses multiples du naproxène sodique et sur la prise du naproxène sodique au besoin. Les effets indésirables modérés ou graves avaient tendance à être moins fréquents chez les sujets prenant des doses multiples de naproxène sodique que chez ceux prenant un placebo, probablement en raison du traitement concomitant des maux de tête survenant naturellement. Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des sujets selon la méta-analyse. Une évaluation poussée des effets indésirables gastro-intestinaux n'a pas fait ressortir de différence entre le naproxène sodique et le placebo. Il n'y a pas eu d'effet indésirable gastro-intestinal grave (hémorragie ou perforation) ni de cas d'anaphylaxie.

Tableau 2 : Effets indésirables du naproxène sodique (faible dose, traitement de courte durée) survenus chez plus de 1 % des sujets des essais cliniques

	Naproxène sodique n= 4623 (%)	Placebo n= 2659 (%)
Gastro-intestinal		
Dyspepsie	1,9%	1,8%
Nausées	4,4%	4,8%
Vomissements	1,8%	2,4%
Système nerveux		
Étourdissements	2,0%	2,1%
Maux de tête	4,9%	6,8%
Somnolence	2,4%	1,5%

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Appareil digestif: (< 1 %) : Constipation, diarrhée

Autres (< 1 %) : Réactions allergiques, œdème, rash/prurit

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Tableau 3 : Réactions indésirables au naproxène sodique en vente libre et/ou seulement au naproxène/naproxène sodique prescrit par un médecin (plus fortes doses et/ou traitement de plus longue durée) signalées depuis la commercialisation

Système immunitaire	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes
Sang et système lymphatique	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Troubles hématopoïétiques (leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplastique, éosinophilie, anémie hémolytique)
Psychiatrie	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Troubles psychiatriques
Système nerveux central	Courantes ≥1% à <10%	Étourdissements, maux de tête, sensation de tête légère
	Peu courantes ≥0,1% à < 1%	Endormissement, insomnie, somnolence
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Méningite à liquide clair, dysfonctionnement cognitif, convulsions
Oeil	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Trouble de la vue, opacité cornéenne, papillite, névrite optique rétrobulbaire, oedème papillaire

Oreille et labyrinthe	Peu courantes ≥0,1% à <1%	Vertiges
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Surdité partielle, acouphène
Coeur	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, œdème pulmonaire
Système vasculaire	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Vasculite
Troubles respiratoires	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Dyspnée, asthme, pneumopathie à eosinophiles
Appareil digestif	Courantes ≥ 1% � <10%	Dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac, douleur abdominale
	Peu courantes ≥ 0,1 % à <1 %	Diarrhée; constipation, vomissements
	Rares ≥ 0,01 % � < 0,1 %	Ulcères gastro-duodénaux avec ou sans hémorragie ou perforation, hémorragie digestive, hématémèse, m�l�na
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Pancréatite, colite, ulcérations aphteuses, stomatite, oesophagite, ulcérations intestinales
Sphère hépatobiliaire	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Hépatite, ictère
Peau et tissu sous-cutané	Peu courantes ≥0,1% à <1%	Exanthème (rash), prurit, urticaire
	Rares ≥ 0,01% � <0,1%	Oedème de Quincke
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Alopécie (en général réversible), photosensibilité, porphyrie, érythème exsudatif polymorphe, nécrose épidermique, érythème noueux, éruption médicamenteuse fixe, lichen plan, réaction pustuleuse, éruptions cutanées, lupus érythémateux aigu disséminé, syndrôme de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilisation, dont porphyrie cutané tardive (<<pseudoporphyrie>>) ou épidermolyse bulleuse
Rein et appareil urinaire	Rares ≥ 0,01 � <0,1 %	Altération de la fonction rénale
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Néphrite interstitielle, nécrose médullaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, néphropathie
Grossesse	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Déclenchement du travail

Troubles congénitaux	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Fermeture du canal artériel, cas isolé de fente orofaciale
Appareil reproducteur et sein	Très rares < 0,0 % et cas isolés	Stérilité féminine
Troubles généraux	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Oedème périphérique, surtout en présence d'hypertension ou d'insuffisance rénale, pyrexie
Investigations	Très rares < 0,0) % et cas isolés	Augmentation de la créatininémie, anomalies des tests hépatiques

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

Les réactions indésirables au naproxène sodique observées au cours de la prise à court terme sont normalement légères et disparaissent après l'arrêt de la prise du médicament. Les réactions indésirables les plus courantes au naproxène sodique en vente libre et/ou sous ordonnance d'un médecin (plus fortes doses et/ou traitement de plus longue durée) sont étourdissements, maux de tête, sensation de tête légère, dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac et douleur abdominale. Dans de rares cas, un endormissement, une insomnie et des éruptions cutanées surviennent. L'oedème périphérique est rare. Les autres réactions indésirables au médicament sont très rares et/ou ne sont que des cas isolés. Les réactions indésirables sont associées à tous les AINS; aucune réaction indésirable n'est associée qu'au naproxène.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau 4 sont fondés sur des exposés proviennent d'exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses.

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	Les concentrations de cyclosporine peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer une néphrotoxicité.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.

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

Acide acétylsalicylique à faible dose :

Au cours d'une récente (2005) étude cas-témoin américaine, la prise à court terme de naproxène ou d'ibuprofène en vente libre marqué n'a pas été associée à un risque de troubles gastro-intestinaux et, à la dose étudiée, il n'y a pas eu d'interactions décelables avec l'AAS. Il n'y a en outre pas eu de différence entre le naproxène en vente libre et l'ibuprofène en vente libre. Une augmentation du risque pourrait être attribuée à la prise concomitante d'AAS et de fortes doses d'AINS, mais le nombre de cas était faible.

Selon une autre récente (2006) étude rétrospective américaine effectuée à partir d'une base de données, le rapport des cotes pour les complications gastro-intestinales était de 2,07 (1,23 à 3,49) chez les sujets qui avaient pris une faible dose d'AAS et du naproxène en vente libre, par rapport à 3,36 (2,36 à 4,80) chez les sujets qui avaient pris une faible dose d'AAS et de

l'ibuprofène en vente libre; le rapport correspondant était de 1,54 (1,04 à 2,28) pour la monothérapie par le naproxène, ce qui n'est pas significativement différent du rapport pour le traitement d'association, et de 1,38 (1,07 à 1,78) pour la monothérapie par l'ibuprofène, soit significativement moins que pour le traitement concomitant par l'ibuprofène et une faible dose d'AAS.

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

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

Le naproxène sodique peut atténuer l'inhibition irréversible induite par l'AAS. Les données cliniques sur la pharmacodynamique donnent à penser que l'utilisation simultanée (au cours de la même journée) de naproxène sodique pendant deux jours de suite ou plus inhibe l'effet de l'AAS sur l'activité plaquettaire. Cette inhibition peut durer plusieurs jours après l'arrêt de la prise de naproxène sodique. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue. Le traitement par le naproxène sodique chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire accru peut limiter la protection cardio-vasculaire que procure l'AAS.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

Le naproxène fait partie du groupe pharmacothérapeutique du système de classification de l'ATC : appareil locomoteur, produits anti-inflammatoires ou antirhumatismaux, produits non corticostéroïdiens et dérivés de l'acide propionique, dont le code ATC est MO1AE02.

Le naproxène appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (différents de l'acide acétylsalicylique) qui, grâce à l'inhibition réversible de la synthèse des prostaglandines, a des effets analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Le naproxène est un inhibiteur de la COX non sélectif, il inhibe les enzymes COX-1 et COX-2. Il inhibe la formation de thromboxane synthase liée à la COX-1, A2 (TXA₂), ce qui diminue l'agrégation plaquettaire, et la prostacycline liée à la COX-2 (PGI₂), qui est un médiateur important de la vasodilatation. Le naproxène soulage la douleur et réduit la fièvre ainsi que la réponse inflammatoire.

10.3 Pharmacodynamique

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

Tableau 5: Résumé des paramètres pharmacocinétiques du naproxène sodique chez des sujets en bonne santé

Dose unique	C _{max} (mcg/ml)	t _½ (heures)	SSC _{0-∞} (mcg/ml·h)	Clairance (l/h)	Volume de distribution (l)
220 mg	35	18	546	0,4	10,0
440 mg	66	18	1021	0,4	10,6
2 x 220 mg	53	18,6	852	0,5	14,1

Absorption :

Le naproxène sodique est rapidement dissout dans le suc gastrique en sodium et en fines particules de naproxène. La résorption gastro-intestinale du naproxène est rapide et totale. Une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 53 à 66 g/mL est atteinte d'environ une heure à une heure et demie après la prise de 440 mg de naproxène sodique. Les aliments ralentissent légèrement mais ne réduisent pas l'absorption du naproxène des caplets de naproxène sodique. La cinétique est linéaire jusqu'à concurrence de 550 mg de naproxène sodique pris deux fois par jour. Des concentrations plasmatiques de naproxène circulant libre, le composant actif, d'environ 10 ng/mL produisent un effet analgésique et correspondent à une concentration plasmatique totale de naproxène de 15 mcg/mL.

Distribution :

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

Métabolisme :

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

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées:** Rien ne donne à penser que le métabolisme et l'élimination soient différents chez les personnes âgées.
- **Sexe :** Rien ne donne à penser qu'il y ait des différences entre les sexes quant au métabolisme et à l'élimination.
- **Insuffisance hépatique :** En cas d'insuffisance hépatique grave, la concentration d'albumine circulante est réduite, ce qui augmente la fraction libre de naproxène.
- **Insuffisance rénale :** L'insuffisance rénale grave réduit la liaison aux protéines, ce qui augmente la fraction libre de naproxène. Quand la filtration glomérulaire est très réduite, le taux d'élimination urinaire peut être réduit. Le naproxène, contrairement à son métabolite inactif, le 6-DMN, n'est pas éliminé par l'hémodialyse.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de directives particulières.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

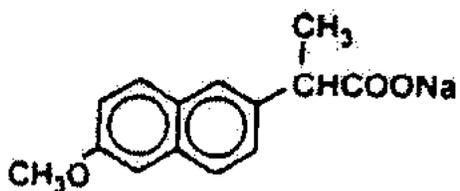
Substance pharmaceutique

Nom propre : naproxène sodique

Nom chimique: Acide 6-méthoxy-méthyl-2-naphtalèneacétique (sel de sodium, (-).

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

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

Les comptes rendus de quatre essais sur l'efficacité de naproxène sodique ont été publiés, soit trois essais sur l'extraction dentaire et un essai sur le traitement à court terme de l'arthrose du genou.

Tableau 6 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques publiées

Études	Plan et indication	Durée	Dose (mg) Naproxène sodique et substances de comparaison	Nombre de sujets	Âge moyen (ÉT)	Sexe H/F
Kiersch, 1993	Double insu, répartition aléatoire, contrôle par placebo, dose unique Extraction d'une ou deux molaires	12 heures	Naproxène sodique 220 mg Ibuprofène 200 mg Placebo	203 sujets en bonne santé	25 (7)	90/113
Fricke, 1993	Double insu, répartition aléatoire, contrôle par placebo, dose unique Extraction de trois ou quatre molaires	12 heures	Naproxène sodique 440 mg Ibuprofène 400 mg Placebo	201 sujets en bonne santé	24 (7)	77/124
Kiersch, 1994	Double insu, répartition aléatoire, contrôle par placebo, dose unique Extraction de trois ou quatre molaires	12 heures	Naproxène sodique 440 mg Acétaminophène 1000 mg Placebo	226 sujets en bonne santé	24 (5)	102/124
Schiff, 2004	Double insu, répartition aléatoire, contrôle par placebo, doses multiples Douleur et raideur causées par l'arthrose du genou	7 jours	Naproxène sodique 440 mg par jour (220 mg matin et soir) Ibuprofène 1200 mg par jour (400 mg tid) Placebo	198 patients de 65 ans et plus souffrant d'arthrose du genou	72 (5)	75/123

Les sujets des essais sur l'extraction dentaire étaient jeunes et en bonne santé, et devaient se faire extraire entre une et quatre molaires. Les sujets de l'essai sur l'arthrose du genou (AG) étaient des hommes et femmes de toute race ayant un bon état général de santé et dont la moyenne d'âge était de 72 ans. Le diagnostic était confirmé par les critères radiographiques

standards applicables aux stades I à III de l'AG. Tous les patients présentaient des poussées épisodiques d'AG et une douleur au moins modérée.

14.2 Résultats des études

Tableau 7 : Aperçu des résultats des études cliniques publiées

Étude	Paramètres d'évaluation	Valeurs associée et signification statistique pour naproxène sodique (N), le médicament de comparaison (MC) et le placebo (P)					
		Naproxène sodique	MC	Placebo	A p/r MC	A p/r P	MC p/r P
Kiersch, 1993	Soulagement de la douleur pendant jusqu'à 12 heures TOTPAR ¹	21,3	17,8	6,0	NS	<0,001	< 0,001
	Délai médian du soulagement de la douleur	1 h	2 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian entre les prises	9,4 h	8,0 h	2 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Nouvelle prise du médicament	51 %	63 %	90 %	NS	< 0,001	< 0,001
Fricke, 1993	Soulagement de la douleur pendant jusqu'à 12 heures TOTPAR	19,6	15,8	3,5	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian du soulagement de la douleur	0,7 h	0,7 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian entre les prises	7 h	6 h	1,1 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Nouvelle prise du médicament	64 %	78 %	95 %	(=0,056)	< 0,001	< 0,001
Kiersch, 1994	Soulagement de la douleur pendant jusqu'à 12 heures TOTPAR	19,1	8,3	5,7	< 0,001	< 0,001	NS
	Délai médian du soulagement de la douleur	2 h	2 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian entre les prises	9,9 h	3,1 h	2,0 h	< 0,001	< 0,001	NS
	Nouvelle prise du médicament	56 %	90 %	90 %	< 0,001	< 0,001	NS
Schiff,	Atténuation des						

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

Étude	Paramètres d'évaluation	Valeurs associée et signification statistique pour naproxène sodique (N), le médicament de comparaison (MC) et le placebo (P)					
		Naproxène sodique	MC	Placebo	A p/r MC	A p/r P	MC p/r P
2004	symptômes le 7 ^e jour :						
	Douleur au repos	0,8	0,8	0,5	NS	< 0,05	NS
	Douleur à la mobilisation passive	0,9	0,9	0,6	NS	< 0,05	NS
	Douleur à la mise en charge	1,2	1,0	0,7	NS	(=0,064)	NS
	Raideur après le repos	0,9	0,9	0,4	NS	< 0,05	NS
	Douleur le jour	1,0	1,0	0,4	NS	< 0,01	< 0,01
	Douleur la nuit	1,0	0,8	0,5	NS	< 0,05	NS
	Temps de marche pour 50 pieds	2,3 s	1,9 s	1,0 s	NS	< 0,05	NS

s = seconde(s)

h = heure(s)

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

Le traitement à court terme par le naproxène sodique soulage nettement la douleur ou la raideur des troubles rhumatismaux ou des troubles arthritiques bénins. Les essais cliniques ont démontré que le naproxène sodique soulage la douleur arthritique. La comparaison entre le naproxène sodique et un placebo et entre l'ibuprofène et un placebo a révélé que le naproxène sodique était supérieur pour ce qui est du soulagement de la douleur survenant la nuit et de la raideur après le repos.

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

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

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

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité sur une seule dose et à l'insu a été menée avec les caplets de NAPROXEN (naproxène sodique) 220 mg (Pharmascience Inc.) contre les caplets ALEVE^{MD} 220 mg (Bayer Inc, Consumer Care Division) chez 19 sujets sains de sexe masculin dans des conditions de jeûne. Les données pharmacocinétiques mesurées sont résumées ci-bas.

Naproxène sodique (1 x 220 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹	Référence²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng h/ml)	560,562 568,497 (16,63)	552,712 559,478 (15,49)	101,42	99,75-103,12
ASC _i (ng h/ml)	604,292 615,485 (18,84)	594,626 604,483 (17,98)	101,63	99,48-103,82
C _{max} (ng/ml)	38,402 38,933 (19,20)	40,981 41,193 (10,49)	93,706	88,62-99,09
T _{max} ³ (h)	1,00 (0,50-3,00)	0,667 (0,50-1,75)		
T _½ ⁴ (h)	20,36 (15,32)	20,12 (16,41)		

¹ NAPROXEN (naproxène sodique), caplets, 220 mg, Pharmascience Inc.

² ALEVE^{MD} (naproxène sodique), caplets, 220 mg, Bayer Inc., Consumer Care Division, Canada.

³ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

⁴ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis sur ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La DL₅₀ par voie orale du médicament est de 543 mg/kg chez le rat, de 1234 mg/kg chez la souris, de 4110 mg/kg chez le hamster et de plus de 1000 mg/kg chez le chien. On n'a pas décelé de propriétés cancérigènes ou embryotoxiques et, depuis le lancement du naproxène au début des années 1970, aucune expérience ni information n'a donné à penser que le médicament puisse avoir de telles propriétés.

Études de toxicité subaiguë et chronique par voie orale

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

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

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

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

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

La susceptibilité aux lésions gastro-intestinales causées par l'administration de naproxène a beaucoup varié dans les diverses espèces étudiées. Par exemple, la dose de 30 mg/kg/jour a été bien tolérée par des rats pendant 90 jours, mais la même dose a été ulcérigène quand elle était administrée pendant six mois. Chez des singes rhésus et des porcs miniatures, l'administration de 45 mg/kg/jour de naproxène pendant 30 jours n'a pas causé de troubles importants. Chez des porcs miniatures ayant reçu cette dose pendant un an, il n'y a pas eu de signes manifestes d'effets indésirables. Chez des singes rhésus, des doses de jusqu'à 120 mg/kg/jour (60 mg/kg bid) administrées pendant six mois n'ont pas produit de signes cliniques ni histopathologiques d'irritation gastro-intestinale, bien qu'on ait plus souvent retrouvé du sang occulte dans les fèces de ces animaux que dans celles des animaux témoins. L'administration quotidienne de naproxène à des singes rhésus pendant un an a été associée à une légère irritation gastrique chez quelques animaux recevant 100, 140 ou 180 mg/kg. Les lapins tolèrent des doses multiples maximales administrées par voie orale de 80 à 100 mg/kg/jour. Des souris ont survécu à l'administration par voie orale de doses quotidiennes de 240 mg/kg/jour pendant six mois. Toutefois, chez les chiens, la dose de 5,0 mg/kg/jour est très près de la dose maximale tolérée. Cette susceptibilité particulière des chiens aux effets gastro-intestinaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens a aussi été observée avec l'indométacine et l'ibuprofène.

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

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

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

Au cours d'une étude de deux ans chez des rats et d'une étude d'un an chez des singes, des examens ophtalmiques ont été effectués. Il n'y a pas eu de changements oculaires considérés

comme liés au médicament, sauf pour des iris pâles chez les rats, lesquels étaient attribuables à une anémie découlant des pertes de sang gastro-intestinales et non à un effet toxique du naproxène sur l'oeil.

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

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

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

Tératologie

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

Études sur la reproduction

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

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

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

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

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

Au cours d'une étude sur la fertilité et la reproduction chez des souris, les femelles ont reçu 12, 36 ou 108 mg/kg de naproxène par jour à compter de 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au sevrage des petits. À la plus forte dose, il y a eu une augmentation de la mortalité maternelle, dont témoignaient la baisse de la survie après 21 jours et des indices de lactation. Il n'y pas eu d'autres changements des paramètres examinés. Au cours d'une étude semblable chez des rats, des doses quotidiennes de 2, 10 ou 20 mg/kg ont été administrées à compter de 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au sevrage des petits. Autre qu'une réduction de la survie jusqu'au sevrage qui semblait attribuable aux soins médiocres des petits par les mères ayant reçu la plus forte dose, il n'y a pas eu de différences entre le groupe témoin et les groupes traités. Une

femelle recevant la dose moyenne et une femelle recevant la plus forte dose sont mortes pendant le travail en raison du retard de la mise bas.

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

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

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

Pouvoir mutagène

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

Cancérogénicité

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ALEVE^{MD} Caplets, comprimés, 220 mg, numéro de contrôle de la présentation 268984, Monographie du produit, Bayer Inc., 3 juillet 2023.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

NAPROXEN

Comprimés de naproxène sodique, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **NAPROXEN** et lors de chaque renouvellement de prescription. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **NAPROXEN** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on NAPROXEN ?

- Vous pouvez faire confiance à NAPROXEN pour soulager rapidement et efficacement la douleur comme celle de l'arthrite et de l'inflammation. NAPROXEN soulage les troubles arthritiques comme la raideur, la douleur arthritique survenant le jour ou la nuit et la raideur causée par les troubles rhumatismaux. NAPROXEN soulage aussi la douleur articulaire et corporelle, la douleur musculaire, les entorses et claquages musculaires, le mal de dos, les douleurs légères, le mal de tête, la migraine, les règles douloureuses, la douleur des petites chirurgies, le mal de dents, la douleur des extractions dentaires ainsi que la douleur associée au rhume. Il réduit aussi la fièvre. Les études cliniques montrent que l'effet du NAPROXEN est durable, soit jusqu'à 12 heures.

Comment NAPROXEN agit-il?

NAPROXEN soulage la douleur et réduit la fièvre. NAPROXEN agit tant au foyer de la douleur que dans le système nerveux central. NAPROXEN agit rapidement et traite la douleur là où elle commence.

Quels sont les ingrédients de NAPROXEN?

Ingrédient médicamenteux : Naproxène sodique

Ingrédients non médicamenteux sont : FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, povidone.

NAPROXEN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 220 mg

Ne prenez pas NAPROXEN si:

- Vous êtes :
 - allergique au naproxène, au naproxène sodique ou à tout ingrédient de la préparation
 - allergique à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres salicylés ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- au troisième trimestre de la grossesse

Vous avez :

- récemment subi une chirurgie cardiaque ou vous préparez à subir une chirurgie cardiaque
- un ulcère gastroduodéal en poussée évolutive, des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie digestive active
- une maladie inflammatoire intestinale
- une maladie du foie (évolutive ou grave)
- une maladie du rein (grave ou qui s'aggrave)

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser NAPROXEN, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- Vous présentez ou avez déjà présenté:
 - un asthme ou une maladie pulmonaire semblable
 - des polypes nasaux
 - des démangeaisons de la peau et une urticaire
 - une maladie gastro-intestinale
 - une hypertension
 - un trouble de la coagulation sanguine
 - une maladie du coeur/une insuffisance cardiaque
 - toute autre maladie grave
- Vous :
 - essayez de tomber enceinte
 - êtes au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse
 - allaitez

Autres mises en garde à connaître

Avertissement - saignements gastriques: Peut causer des saignements gastriques.

Les symptômes peuvent comprendre :

- sensation de faiblesse, vomissement de sang, selles noires ou sanglantes.

Le risque de saignement gastrique est plus élevé dans les cas suivants :

- âge de 60 ans ou plus
- antécédents d'ulcères gastriques ou de saignement
- prise d'anticoagulants ou de stéroïdes
- pris d'autres médicaments contenant un AINS comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène, ou des anti-inflammatoires sur ordonnance
- consommation de 3 boissons alcoolisées ou plus par jour durant la prise de ce médicament

Alerte aux allergies : Cessez d'utiliser ce produit et consultez immédiatement un médecin en présence ●d'urticaire ●de gonflement des yeux et de la bouche ●de respiration sifflante ●d'état de choc ●de rougeur de la peau ●de cloques ●d'éruption cutanée

Lorsque vous utiliser ce produit :

- le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral peut être accru quand la dose ou la durée d'utilisation dépasse celle recommandée.

Cessez d'utiliser et consultez un médecin si :

- la fièvre dure plus de 3 jours
- la douleur persiste plus de 5 jours
- les symptômes s'aggravent ou de nouveaux symptômes apparaissent

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : En cas de somnolence, d'étourdissements ou de sensation de tête légère, ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec NAPROXEN :

- Anticoagulants (médicaments qui réduisent la coagulation sanguine)
- Antihypertenseurs pour le coeur (dont inhibiteurs de l'ECA et bêta-bloquants)
- cyclosporine
- Diurétiques
- Glucocorticoïdes
- Lithium
- Faible dose d'AAS pour le traitement préventif à long terme supervisé par un médecin (p. ex. acide acétylsalicylique à 81 mg)
- Méthotrexate
- AINS ou autres analgésiques (p. ex. ibuprofène, acétaminophène)
- La prise de NAPROXEN avec un repas peut en retarder légèrement l'absorption.

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

Comment prendre NAPROXEN?

Prenez le médicament avec un grand verre d'eau. Le médicament ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans.

Dose habituelle :

Adultes (12 à 65 ans) : 1 caplet toutes les 8 à 12 heures. Adultes âgés de plus de 65 ans : 1 caplet toutes les 12 heures. Ne prenez pas plus de 2 caplets par période de 24 heures.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NAPROXEN, 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 votre dose à l'heure habituelle, ne vous inquiétez pas; prenez-la dès que vous aurez constaté votre oubli. Ne prenez pas plus de deux doses par période de 24 heures.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NAPROXEN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NAPROXEN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, NAPROXEN peut parfois avoir des effets secondaires indésirables. Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de brûlures d'estomac, nausées, vomissements, tintement ou bourdonnement d'oreilles, ballonnement, diarrhée ou constipation.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Douleur abdominale	✓		
Étourdissements	✓		
Sensation de tête légère			✓
PEU FRÉQUENT			
Selles noires			✓
Somnolence			✓
Urticaire			✓
Démangeaisons			✓
Éruptions cutanées			✓
RARE			
Enflure du visage			✓
Rétention liquidienne			✓
TRÈS RARE			
Changement de la vision			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Difficulté à respirer			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui 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 en :

- 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 : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez entre 15 °C et 30 °C.

● **ATTENTION** : Cet emballage renferme assez de médicament pour causer des effets nocifs graves chez les enfants. Gardez-le hors de la portée des enfants.

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

Pour en savoir davantage au sujet de NAPROXEN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.pharmascience.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascinece Inc.

Dernière révision : 19 juillet 2024