

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Analgésique et aide-sommeil

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

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
Canada M9L 1T9

Date d'approbation :
2025-08-14

Numéro de contrôle de la présentation : 295628

TABLE DES MATIÈRES

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

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	12
8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	16
9.4 Interactions médicament-médicament.....	17

9.5	Interactions médicament-aliment.....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	23
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	23
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	24
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	24
14	ESSAIS CLINIQUES	25
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	25
14.2	Résultats de l'étude.....	26
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	28
15	MICROBIOLOGIE	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	33
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	37
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Analgésique et aide-sommeil (comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphenhydramine) est un analgésique et un aide-sommeil sans ordonnance à prendre en une seule dose de deux comprimés au coucher. Analgésique et aide-sommeil est indiqué pour :

- une utilisation occasionnelle et pendant une durée limitée (au maximum cinq jours), pour le soulagement rapide et efficace des douleurs nocturnes aiguës et de l'insomnie qui les accompagne et qui est causée par les douleurs arthritiques, articulaires, musculaires ou lombaires, les maux de tête, la migraine ou les maux de dents et, dans de telles circonstances, pour le prolongement du sommeil ininterrompu par la douleur;
- pour vous aider à vous endormir et à rester endormi.

1.1 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Chez les patients de plus de 65 ans et les patients fragiles ou affaiblis, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont plus susceptibles de causer divers effets indésirables. L'incidence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. Ces patients tolèrent en outre moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des cas d'événements gastro-intestinaux mortels ont été signalés chez de tels patients. Les patients âgés sont aussi exposés aux lésions de la partie inférieure de l'œsophage, dont ulcères et hémorragies.

Les personnes âgées sont aussi plus sensibles aux effets secondaires de la diphenhydramine. Chez ces patients, il faut envisager l'administration d'une dose initiale plus faible que celle normalement recommandée et modifier au besoin la dose sous surveillance étroite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Analgésique et aide-sommeil est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients ayant déjà présenté une allergie ou présentant une hypersensibilité connue aux principes actifs, soit le naproxène (y compris le naproxène sodique) et le chlorhydrate de diphenhydramine, ou à un des excipients du comprimé. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

- Patients ayant des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique causés par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS (soit syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. Les personnes qui souffrent des problèmes médicaux ci-dessus risquent de présenter une grave réaction, même s'ils ont déjà pris un AINS sans survenue d'effet indésirable.
- Patients présentant un ulcère gastro-duodéal en poussée évolutive ou qui ont des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie digestive active.
- Patients présentant une maladie intestinale inflammatoire.
- Patients présentant une insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie évolutive.
- Patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou une néphropathie évolutive (chez les personnes qui présentent une insuffisance rénale moins marquée, la prise d'AINS peut entraîner une dégradation de la fonction rénale; une surveillance s'impose).
- Femmes qui sont au troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de la parturition.
- Patients se préparant à subir une chirurgie cardiaque ou ayant récemment subi une chirurgie cardiaque.
- Patients prenant un autre produit contenant de la diphényldramine, même un produit pour usage cutané.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Pour l'automédication, Analgésique et aide-sommeil ne doit pas être pris pendant plus de cinq jours contre les douleurs associées à l'insomnie. Si les douleurs persistent, le patient doit consulter un médecin.
- Le comprimé doit être pris avec un grand verre d'eau, à jeun ou non. La prise concomitante d'un antiacide est permise. L'absorption peut être légèrement plus lente si le comprimé est pris avec un repas.
- Si les symptômes changent, consulter un médecin.
- Il faut respecter la posologie recommandée, sauf indication contraire d'un médecin.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Adultes et enfants de 12 ans et plus** : 2 comprimés au coucher. Il ne faut pas prendre plus de 2 comprimés par période de 24 heures. Prendre le médicament avec un grand verre d'eau. Quand la dose ou la durée d'utilisation dépasse celle recommandée, le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral peut être accru.
- **Enfants de moins de 12 ans** : les enfants de moins de 12 ans ne doivent pas prendre ce médicament. L'innocuité du médicament chez les enfants n'a pas été démontrée.

4.4 Administration

Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

4.5 Dose oubliée

Prendre une fois par jour avant le coucher. En cas d'oubli, ne pas doubler la dose recommandée le lendemain soir.

5 SURDOSAGE

La prise d'une dose excessive peut causer une somnolence, des brûlures d'estomac, une indigestion, des nausées et des 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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : naproxène sodique à 220 mg et chlorhydrate de diphénhydramine à 25 mg	Acide stéarique, cellulose microcristalline, dioxyde de silicone, dioxyde de titane, hypromellose, laque indigotine AL 12-14 % (Bleu n°. 2), méthylcellulose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

Analgésique et aide-sommeil est offert sous forme de comprimés pelliculés bleus, biconvexes et en forme de capsule. Les comprimés portent les inscriptions « 220/25 » d'un côté et « APO » de

l'autre. Ils sont offerts en flacons de 20 et de 40 comprimés, et en boîtes de flacons de 20 et de 40 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Patients prenant 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.

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

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

Cardiovasculaire

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

Le naproxène peut atténuer l'effet antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Les patients qui suivent un traitement par l'acide acétylsalicylique doivent parler à leur médecin s'ils prévoient prendre du naproxène sodique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Diphénhydramine : des effets vasoconstricteurs ont été observés.

Dépendance et tolérance

L'abus d'une association de butorphanol et de diphénhydramine est de plus en plus courant. On a documenté des cas de dépendance à la diphénhydramine chez des patients atteints de maladies mentales.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Voir [Neurologique](#).

Gastro-intestinal

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

Génito-urinaire

La diphénhydramine n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une obstruction du col vésical.

Hématologique

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

Immunitaire

Diphénhydramine : des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie ont été associés au traitement par la diphénhydramine.

Surveillance et tests de laboratoire

Le naproxène sodique entraîne 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).

Neurologique

Chez certains patients, la prise d'un AINS comme le naproxène sodique peut causer une somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, des acouphènes, une baisse de l'acuité auditive, une insomnie ou la 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.

La diphénhydramine a un effet sédatif. L'alcool et d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC) peuvent accroître cet effet. Le patient doit être prudent quand il conduit un véhicule motorisé ou utilise une machine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

Personnes suivant un régime hyposodé

Un comprimé contient 20 mg de sodium, ce qui est considéré comme une faible quantité de sodium. Chez les personnes qui suivent un régime hyposodé, la consommation quotidienne de sodium ne doit pas dépasser 2 g selon diverses lignes directrices de Santé Canada et 1,2 g

(50 mmol) selon le « Sodium Collaborative Research Group » (Groupe de recherche collaborative sur le sodium).

Fonctions mentale et psychique

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

Santé reproductive : potentiel des femmes et des 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.

Respiratoire

Naproxène sodique : patients ayant des antécédents médicaux d'asthme, de rhinite ou de polypes nasaux.

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

Peau

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

Alerte aux allergies : le naproxène sodique peut causer une réaction allergique grave, surtout chez les personnes qui sont allergiques à l'AAS. Les symptômes peuvent comprendre l'urticaire, l'œdème du visage, l'asthme (respiration sifflante), un choc, une rougeur de la peau, des éruptions cutanées et des cloques. En cas de réaction allergique, cesser d'utiliser le médicament et consulter un médecin sans tarder.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Naproxène sodique : Analgésique et aide-sommeil doit être prescrit avec prudence au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse. Comme d'autres médicaments du même type, le naproxène sodique retarde la parturition chez les animaux et porte atteinte à l'appareil cardiovasculaire du fœtus chez l'humain (fermeture du canal artériel). Le naproxène sodique ne doit donc être utilisé qu'en cas de nécessité manifeste et que sur l'avis d'un médecin. Avant de recommander la prise de naproxène sodique au cours des premier et deuxième trimestres de la

grossesse, le médecin doit peser avec soin les avantages possibles et les risques pour la mère et le fœtus, surtout au cours du premier trimestre.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets néfastes sur la grossesse et/ou sur le développement embryo-fœtal. Selon les données d'études épidémiologiques, le risque de fausse couche et de malformation cardiaque serait plus élevé chez les femmes qui ont pris un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Chez l'animal, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines produit 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'organogenèse.

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

7.1.2 Allaitement

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

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans)

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

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 divers effets indésirables. L'incidence de ces effets 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 patients âgés sont aussi exposés aux lésions de la partie inférieure de l'œsophage, dont ulcères et hémorragies.

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

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité des comprimés de naproxène sodique et du chlorhydrate de diphénhydramine a été analysé au cours des essais cliniques menés pendant le programme de développement clinique des comprimés de naproxène sodique et du chlorhydrate de diphénhydramine. Ce programme comportait au total trois études avec répartition aléatoire et à double insu au cours desquelles on a administré une seule dose ou des doses multiples de comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphénhydramine. Au total, 678 sujets ont été traités avec des comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphénhydramine, 257 ont été traités par le naproxène sodique et 109 ont pris un placebo. Soixante-douze pour cent (72 %) des sujets ont participé aux essais sur la prise d'une seule dose et 28 % ont participé aux essais sur la prise de doses multiples d'une durée de dix jours. Les effets indésirables les plus souvent signalés (> 1 %) étaient associés au système gastro-intestinal (nausées [4,42 %], vomissements [1,03 %]) et au système nerveux (étourdissements [2,51 %], maux de tête [2,21 %]). Il n'y a pas eu d'effets indésirables gastro-intestinaux graves (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 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés 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 des essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le profil d'innocuité de comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphénhydramine a été analysé au cours des essais cliniques menés pendant le programme de développement clinique des comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphénhydramine. Ce programme comportait au total trois études avec répartition aléatoire et à double insu au cours desquelles on a administré une seule dose ou des doses multiples de comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphénhydramine. Au total, 678 sujets ont été traités avec des comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphénhydramine, 257 ont été traités avec du naproxène sodique et 109 ont pris un placebo. Soixante-douze pour cent (72 %) des sujets ont participé aux essais sur la prise d'une seule dose et 28 % ont participé aux essais sur la prise de doses multiples d'une durée de dix jours. La majorité des sujets étaient de race blanche et il y avait légèrement plus de femmes que d'hommes. La majorité des sujets étaient dans la vingtaine ou la trentaine, à l'exception de 176 patients de l'étude contrôlée par placebo, qui avaient plus de 60 ans. Le [tableau 2](#) présente les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des sujets. Il n'y a pas eu d'effets indésirables gastro-intestinaux graves (hémorragie ou perforation) ni de cas d'anaphylaxie.

Tableau 2 – Effets indésirables de comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphénhydramine survenus chez plus de 1 % des sujets des essais cliniques

	Comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphénhydramine N = 785 (%)	Naproxène sodique N = 363 (%)	DPH N = 183 (%)	Placebo N = 109 (%)
Gastro-intestinal				
Nausées	30 (4,42 %)	15 (5,84 %)	12 (9,30 %)	0 (0,0 %)
Vomissements	7 (1,03 %)	6 (2,33 %)	6 (4,65 %)	0 (0,0 %)
Neurologique				
Étourdissements	17 (2,51 %)	6 (2,33 %)	4 (3,10 %)	0 (0,0 %)
Maux de tête	15 (2,21 %)	16 (6,23 %)	9 (6,98 %)	0 (0,0 %)

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables associés au médicament moins fréquents au cours des essais cliniques (< 1 % des sujets)

Troubles cardiaques
Tachycardie

Troubles oculaires

- Œdème oculaire
- Vision trouble

Troubles généraux

- Sensation de chaleur
- Pyrexie
- Frissons

Troubles du système immunitaire

- Hypersensibilité
- Allergie saisonnière

Infections et infestations

- Rhino-pharyngite
- Infection des voies urinaires
- Pharyngite streptococcique
- Rhinite
- Infection des voies respiratoires supérieures

Lésion, intoxication et complications liées à l'intervention

- Contusion
- Excoriation
- Lacération
- Claquage musculaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Hyperglycémie
- Réduction de l'appétit
- Goutte
- Hyperkaliémie

Troubles du système nerveux

- Présyncope
- Syncope
- Paresthésie

Troubles psychiatriques

- Insomnie
- Agitation
- Anxiété
- Dépression

Troubles rénaux et urinaires

- Glycosurie
- Hématurie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

- Dysménorrhée

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Douleur pharyngo-laryngienne

Épistaxis

Alvéolite

Congestion nasale

Congestion sinusale

Hoquet

Douleur oropharyngée

Éternuements

Gorge sèche

Rhinorrhée

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Prurit

Hyperhidrose

Rash généralisé

Troubles vasculaires

Hypertension

Bouffées congestives

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Effets indésirables associés au naproxène sodique signalés depuis la mise en marché

Tableau 3 – Effets indésirables associés 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) signalés depuis la mise en marché

Système immunitaire	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes
Sang	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	Fréquents ≥ 1 % à < 10 %	Étourdissements, maux de tête, sensation de tête légère
	Peu fréquents ≥ 0,1 % à < 1 %	Endormissement, insomnie, somnolence
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Méningite à liquide clair, dysfonctionnement cognitif, convulsions

Œil	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Trouble de la vue, opacité cornéenne, papillite, névrite optique rétrobulbaire, œdème papillaire
Oreille et labyrinthe	Peu fréquents ≥ 0,1 % à < 1 %	Vertiges
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Surdité partielle, acouphène
Cœur	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, œdème pulmonaire
Système vasculaire	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Vasculite
Appareil respiratoire	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Dyspnée, asthme, pneumopathie à eosinophiles
Appareil digestif	Fréquents ≥ 1 % � < 10 %	Dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac, douleur abdominale
	Peu fréquents ≥ 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, œsophagite, ulcérations intestinales
Sphère hépatobiliaire	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Hépatite, ictère
Peau et tissu sous-cutané	Peu fréquents ≥ 0,1 % à < 1 %	Exanthème (rash), prurit, urticaire
	Rares ≥ 0,01 % � < 0,1 %	Œdème 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, syndrome de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilisation, dont porphyrie cutanée 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	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Stérilité féminine
Troubles généraux	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Œdème périphérique, surtout en présence d'hypertension ou d'insuffisance rénale, pyrexie
Investigations	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Augmentation de la créatininémie, anomalies des tests hépatiques

Les effets 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 effets indésirables au naproxène sodique observés au cours de la prise à court terme sont normalement légers et disparaissent après l'arrêt de la prise du médicament. Les effets indésirables les plus courants 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, une somnolence, une insomnie et des éruptions cutanées surviennent. L'œdème périphérique est rare. Les autres effets indésirables au médicament sont très rares et/ou ne sont que des cas isolés. Les effets indésirables sont associés à tous les AINS; aucun effet indésirable n'est associé qu'au naproxène.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Naproxène sodique et chlorhydrate de diphénhydramine

Alcool et autres dépresseurs du SNC

Compte tenu de la possibilité d'effets dépresseurs du SNC additifs, le patient doit éviter les boissons alcoolisées quand il prend Analgésique et aide-sommeil. (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)). Des antidépresseurs tels que l'amitriptyline, l'amoxapine, les alcaloïdes de la belladone, la clomipramine, la procarbozine et la triflupromazine peuvent accroître le risque de sécheresse de la bouche, de rétention urinaire, d'iléus adynamique, de glaucome chronique et d'altération de l'état mental. La prudence est de mise lorsque le patient prend Analgésique et aide-sommeil avec des antihistaminiques, des tranquillisants, d'autres sédatifs (y compris les autres préparations de diphénhydramine, dont celles pour application topique) ou des médicaments de prescription pour le traitement de la dépression.

Naproxène sodique

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 interactions avec les médicaments du [tableau 4](#) proviennent d'exposés de cas ou ont été observées au cours d'études sur les interactions médicamenteuses.

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	Les concentrations de cyclosporine peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer une néphrotoxicité.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
Lithium	Chez certains patients, les concentrations de lithium peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer des nausées, une polydipsie, une polyurie, des tremblements et une confusion.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
Méthotrexate	Si la dose hebdomadaire de méthotrexate dépasse 15 mg, les concentrations de méthotrexate peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer une dyscrasie, une néphrotoxicité et des ulcérations muqueuses.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
AINS	Le risque d'hémorragie digestive augmente.	Les AINS doivent être évités. Toutefois, on peut réduire les effets au minimum en utilisant la plus faible dose efficace pendant le moins longtemps possible.
Faible dose d'AAS (81 à 325 mg par jour pour la protection cardiovasculaire, p. ex. ASPIRIN* à 81 mg)	Le risque d'hémorragie digestive pourrait augmenter; atténuation possible de l'inhibition irréversible induite par l'acide acétylsalicylique.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
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.

Au cours d'une étude cas-témoin américaine menée en 2005, 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 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 sur l'étiquette 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 cardiovasculaire accru peut limiter la protection cardiovasculaire que procure l'AAS.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Le naproxène sodique entraîne 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

Naproxène sodique

Le naproxène, comme tous les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), a un effet analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Naproxène sodique exerce son effet tant au foyer de la douleur 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.

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Naproxène sodique

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

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

Distribution :

Naproxène sodique

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

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

Métabolisme :**Naproxène sodique**

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

Le métabolisme de la diphénhydramine est rapide et semble être presque complet. Après l'administration par voie orale, le médicament subit un important métabolisme de premier passage dans le foie.

La diphénhydramine semble surtout être métabolisée en acide diphenylméthoxyacétique, qui peut lui-même être conjugué. Le médicament subit aussi une désalkylation, ce qui forme des dérivés N-déméthylés et N,N-didéméthylés. La diphénhydramine et ses métabolites sont principalement éliminés dans l'urine.

Élimination :**Naproxène sodique**

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

Après l'administration par voie orale d'une seule dose de 100 mg de diphénhydramine chez des adultes en bonne santé, environ 50 à 75 % de la dose est éliminée dans l'urine en quatre jours, presque entièrement sous forme de métabolites; la majeure partie du médicament est éliminée par voie urinaire de 4 à 48 heures après l'administration. Seulement 1 % d'une dose unique administrée par voie orale est éliminée sous forme inchangée dans l'urine.

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

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune particularité de manipulation.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

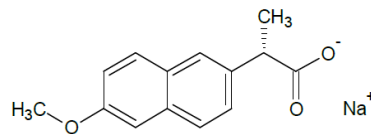
Substance pharmaceutique

Nom propre : Naproxène sodique

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

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

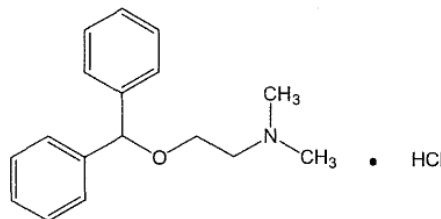
Le naproxène sodique est une poudre cristalline blanche à blanc crème; elle est soluble dans l'eau et le méthanol, peu soluble dans l'alcool, très légèrement soluble dans l'acétone et pratiquement insoluble dans le chloroforme et le toluène. Son point de fusion est d'environ 244 à 246 °C (cristallisation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

Nom propre : Chlorhydrate de diphenhydramine

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

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

Formule développée :



Propriétés
physicochimiques :

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

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Essais avec le naproxène sodique

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

Essais avec le chlorhydrate de diphénhydramine (DPH)

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

Essais avec le naproxène sodique et le chlorhydrate de diphénhydramine

On a mené une étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles pour évaluer l'efficacité d'une dose unique de comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphenhydramine prise par voie orale chez des sujets présentant des douleurs dentaires post-opératoires et un syndrome de la phase de sommeil avancé.

Données démographiques et plan de l'étude

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

sujets étaient généralement en bonne santé, étaient de diverses races et avaient entre 16 et 48 ans.

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 5 - Résumé des données démographiques de l'essai clinique pivot

N° d'étude	Plan de l'essai et indication	Durée	Dose (mg) comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphenhydramine et comparateurs	Sujets	Moyenne d'âge (ÉT)	Sexe H/F
Buchanan 14837	MC, RA, DI, DU Extraction de deux à quatre molaires	10 heures	Comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphenhydramine 440 mg/50 mg (2 doses de 220 mg/25 mg) Naproxène sodique 440 mg (2 doses de 220 mg) DPH 50 mg (2 doses de 25 mg)	508 sujets en bonne santé	21,3 ans (4,99)	229/279

Tableau 6 – Résumé des résultats de l'essai clinique pivot

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

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

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

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

⁴ Pour l'évaluation subjective naproxène sodique et de chlorhydrate de diphénhydramine comme analgésique, on a utilisé une échelle d'évaluation globale du produit à l'étude comme aide-sommeil allant de 0 (médiocre) à 4 (excellent).

Le modèle de douleur dentaire, c'est-à-dire d'extraction dentaire, est reconnu comme le modèle de prédilection pour la détermination de l'efficacité analgésique. Les résultats de ce modèle sont extrapolables à d'autres états douloureux pertinents pour les médicaments en vente libre. Le modèle du syndrome de la phase de sommeil avancé perturbe divers paramètres du sommeil, en particulier ceux liés au maintien du sommeil. Par conséquent, on a montré que le modèle du syndrome de la phase de sommeil avancé était utile pour étudier les effets des

médicaments sur l'insomnie passagère. L'étude pivot sur l'efficacité démontre que comprimés de naproxène sodique et de chlorhydrate de diphenhydramine produit un soulagement rapide et efficace des douleurs et soulage l'insomnie occasionnelle associée aux petites douleurs.

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

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

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

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

Naproxène (2 x 220 mg de naproxène sodique/25 mg de chlorhydrate de diphenhydramine) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg·h/mL)	1032,10 1048,41 (17,0)	1027,52 1041,02 (15,7)	100,4	98,3 - 102,7
ASC _I (mcg·h/mL)	1101,90 1126,78 (21,7)	1095,56 1114,80 (18,2)	100,6	98,2 - 103,1

Naproxène (2 x 220 mg de naproxène sodique/25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
C _{max} (mcg/mL)	67,36 67,85 (12,2)	68,67 69,00 (9,1)	98,1	93,9 - 102,5
T _{max} [§] (h)	1,87 (56,8)	1,57 (59,4)		
T _{1/2} [§] (h)	18,53 (28,4)	18,08 (14,7)		
* Comprimés d'Analgésique et aide-sommeil (naproxène sodique et le chlorhydrate de diphénhydramine) à 220 mg/25 mg (Apotex Inc.) † Les comprimés ALEVE ^{MD} NUIT (naproxène sodique et le chlorhydrate de diphénhydramine) à 220 mg/25 mg (Bayer Inc.) ont été achetés au Canada. § Exprimé sous forme de moyenne arithmétique ((% de CV) seulement.				

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

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

Naproxène (2 comprimés de naproxène sodique à 220 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Naproxène sodique et chlorhydrate de diphenhydramine	Naproxène sodique	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC _T (mcg·h/mL)	903,4 913,2 (14,87)	900,7 909,1 (13,73)	100,30	98,7, 102,0
ASC _i (mcg·h/mL)	1 053 1 063 (14,76)	1 052 1 060 (13,87)	100,10	99,8, 105,2
C _{max} (mcg/mL)	73,92 74,64 (13,89)	79,53 80,41 (14,29)	92,95	87,9, 98,3
T _{max} (médián) (h)	1,25 [0,33 à 3,00]	0,75 [0,50 à 3,00]		
T _½ (h)	17,02 (3,823)	16,52 (2,563)		

Diphenhydramine (2 comprimés de diphenhydramine à 25 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Naproxène sodique et chlorhydrate de diphenhydramine	DPH	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC _T (mcg·h/mL)	570,6 613,9 (38,84)	556,8 598,2 (39,03)	102,47	97,6, 107,1
ASC _i (mcg·h/mL)	602,4 646,5 (37,06)	589,7 636,4 (40,47)	102,15	97,1, 107,1
C _{max} (mcg/mL)	62,88 67,72 (40,06)	65,43 68,86 (32,60)	96,10	86,8, 106,4

Diphénhydramine (2 comprimés de diphénhydramine à 25 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Naproxène sodique et chlorhydrate de diphénhydramine	DPH	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
T _{max} (médián) (h)	2,5 [1,00 à 4,02]	1,75 [1,00 à 3,00]		
T _½ (h)	10,96 (2,685)	10,85 (2,474)		

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

Naproxène (2 comprimés de naproxène sodique à 220 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Naproxène sodique et chlorhydrate de diphénhydramine (sujets à jeun)	Naproxène sodique et chlorhydrate de diphénhydramine (sujets nourris)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC _T (mcg·h/mL)	903,4 913,2 (14,87)	874,2 882,4 (13,51)	96,77	95,2, 98,4
ASC _I (mcg·h/mL)	1 053 1 063 (14,76)	971,5 980,7 (14,15)	92,26	92,1, 97,0
C _{max} (mcg/mL)	73,92 74,64 (13,89)	59,80 60,83 (18,30)	80,90	76,1, 85,1
T _{max} (médián) (h)	1,25 [0,33 à 3,00]	3,00 [0,75 à 6,00]		

Naproxène (2 comprimés de naproxène sodique à 220 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Naproxène sodique et chlorhydrate de diphénhydramine (sujets à jeun)	Naproxène sodique et chlorhydrate de diphénhydramine (sujets nourris)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
T _½ (h)	17,02 (3,828)	16,39 (2,563)		

Diphénhydramine (2 comprimés de diphénhydramine à 25 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Naproxène sodique et chlorhydrate de diphénhydramine (sujets à jeun)	Naproxène sodique et chlorhydrate de diphénhydramine (sujets nourris)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC _T (mcg·h/mL)	570,6 613,9 (38,84)	639,6 685,3 (38,46)	112,09	107,6, 118,1
ASC _i (mcg·h/mL)	602,4 646,5 (37,06)	664,7 709,5 (37,64)	110,34	108,2, 119,6
C _{max} (mcg/mL)	62,88 67,72 (40,06)	70,77 77,07 (45,39)	112,55	102,2, 125,4
T _{max} (médian) (h)	2,5 [1,00 à 4,02]	2,5 [1,25 à 6,00]		
T _½ (h)	10,96 (2,685)	10,80 (1,883)		

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Naproxène sodique

La DL₅₀ par voie orale du naproxène sodique est de 543 mg/kg chez le rat, de 1 234 mg/kg chez la souris, de 4 110 mg/kg chez le hamster et de plus de 1 000 mg/kg chez le chien. On n'a pas décelé de propriétés cancérigènes ou embryotoxiques et, depuis le lancement du naproxène au début des années 1 970, 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 AINS, 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 AINS.

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, 2 fois par jour) 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 AINS 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 entéro- hépatique 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 AINS causent des troubles gastro-intestinaux chez les animaux de laboratoire.

Au cours d'une étude de deux ans chez des rats et d'une étude d'un an chez des singes, des examens ophtalmiques ont été effectués. Il n'y a pas eu de changements oculaires considérés comme liés au médicament, sauf pour des iris pâles chez les rats, lesquels étaient attribuables à

une anémie découlant des pertes de sang gastro-intestinales et non à un effet toxique du naproxène sur l'œil.

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

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

Des doses quotidiennes de naproxène 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.

Chlorhydrate de diphénhydramine

La DL₅₀ du chlorhydrate de diphénhydramine chez le rat est de 500 mg/kg.

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

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.

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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : 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 fœtus vivants.

Au cours d'une étude péri- et postnatale 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 AINS 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 AINS couramment administrés (AAS, indométacine, acide méfénamique et phénylbutazone). Il semble que des résultats semblables aient été obtenus au cours d'études sur l'ibuprofène menées chez des animaux.

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

La toxicité du naproxène chez des animaux juvéniles a été comparée à celle chez des animaux adultes. Des études de la 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 AINS 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.

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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ALEVE^{MD} NUIT (comprimés à 220 mg de naproxène sodique et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine), numéro de contrôle de la présentation 271910; Monographie de produit, Bayer Inc. (01 octobre 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Analgésique et aide-sommeil

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Analgésique et aide-sommeil**. 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 d'**Analgésique et aide-sommeil**.

Pour quoi Analgésique et aide-sommeil est-il utilisé?

- Vous pouvez faire confiance à Analgésique et aide-sommeil pour soulager rapidement et efficacement la douleur nocturne mineure et occasionnelle et l'insomnie qui y est associée et qui est causée par : douleur articulaire et musculaire, mal de dos, mal de tête, mal de dents, migraine, extractions dentaires, inflammation et arthrite.
- Il vous aide à vous endormir et à rester endormi.
- Ne prenez ce produit qu'en cas d'insomnie temporaire causée par la douleur. Si ce n'est pas le cas, n'en prenez pas.

Comment Analgésique et aide-sommeil agit-il?

Analgésique et aide-sommeil est un analgésique et un aide-sommeil. Le naproxène sodique soulage la douleur et vous aide à vous endormir, tandis que le chlorhydrate de diphénhydramine vous aide à rester endormi.

Quels sont les ingrédients Analgésique et aide-sommeil?

Ingrédients médicinaux : Naproxène sodique et chlorhydrate de diphénhydramine.

Ingrédients non médicinaux : Acide stéarique, cellulose microcristalline, dioxyde de silicone, dioxyde de titane, hypromellose, laque indigotine AL 12-14 % (Bleu n^o. 2), méthylcellulose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

Analgésique et aide-sommeil est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Caplet : 220 mg de naproxène sodique et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine.

Ne prenez pas Analgésique et aide-sommeil si :

Vous avez ou vous êtes :

- la douleur ne vous empêche pas de dormir
- vous avez de l'insomnie, mais aucune douleur
- vous êtes allergique au naproxène, au naproxène sodique, au chlorhydrate de diphénhydramine ou à un ingrédient du produit
- vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres salicylés ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- vous avez un ulcère gastro-duodéal en poussée évolutive, des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie digestive active
- vous avez une maladie intestinale inflammatoire
- vous avez une maladie du foie (évolutive ou grave)
- vous avez une maladie du rein (grave ou qui s'aggrave)
- vous subirez sous peu ou venez de subir une chirurgie cardiaque
- vous êtes au troisième trimestre de la grossesse, car ce produit peut causer des problèmes chez l'enfant à naître ou des complications pendant l'accouchement
- vous n'avez pas le temps de prendre une nuit complète de sommeil
- vous êtes une personne âgée, car ce médicament peut causer de l'excitation plutôt que la sédation
- vous prenez un autre produit contenant de la diphénhydramine, même un produit pour usage cutané.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Analgésique et aide-sommeil, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

Si vous présentez ou avez présenté :

- un asthme ou une maladie pulmonaire semblable
- un diabète
- des polypes nasaux
- des démangeaisons de la peau et une urticaire
- des antécédents de maladie gastro-intestinale
- une tension artérielle élevée
- un trouble de la coagulation sanguine
- une maladie du cœur/une insuffisance cardiaque
- des difficultés à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate (augmentation du volume de la prostate)
- un glaucome
- toute autre affection grave
- de l'insomnie en raison de douleur légère à modérée persistant continuellement plus de 5 jours

OU si vous :

- essayez de concevoir
- êtes au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse
- allaitez
- êtes âgé de plus de 65 ans
- prenez des sédatifs ou des tranquillisants
- prenez un autre médicament.

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

Autres mises en garde à connaître :

Avertissement – saignement gastrique : peut provoquer 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
- prise 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 l'utilisation 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 utilisez 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
- évitez de boire de l'alcool.

Cessez d'utiliser et consultez un médecin si :

- la fièvre dure plus de 3 jours
- la douleur et l'insomnie durent plus de 5 jours ou si les symptômes changent
- 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 toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Analgésique et aide-sommeil :

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

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.

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

Comment prendre Analgésique et aide-sommeil :

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

Dose habituelle :

Personnes de 12 ans et plus : Prendre 2 comprimés au coucher. Ne pas prendre plus de 2 comprimés par période de 24 heures.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Analgésique et aide-sommeil, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Prendre une fois par jour avant le coucher. En cas d'oubli, ne pas doubler la dose recommandée le lendemain soir.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Analgésique et aide-sommeil?

Lorsque vous prenez Analgésique et aide-sommeil, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Comme tous les médicaments, Analgésique et aide-sommeil peut parfois avoir des effets secondaires indésirables. Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de brûlures d'estomac, nausées, vomissements, tintement ou bourdonnement d'oreilles, ballonnement, rougeur ou enflure de la région de la douleur, sensation d'étouffement, diarrhée ou constipation.

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Douleur abdominale	√		
PEU FRÉQUENT			
Selles noires			√
Urticaire			√
Démangeaisons			√
Éruptions cutanées			√
Rougeur de la peau			√
Sensation de faiblesse			√
RARE			
Enflure du visage			√
Rétention liquidienne			√
Vomissement de sang			√
TRÈS RARE			
Changement de la vision			√

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	
Difficulté respiratoire			✓
Choc			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé. On s'attend à ce que le produit cause de la somnolence.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

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

- **ATTENTION** : l'emballage renferme assez de médicament pour causer des effets nocifs graves chez les enfants. **GARDER HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.**

Pour en savoir davantage au sujet d'Analgésique et aide-sommeil :

- 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 (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

Date d'approbation : 2025-08-14

* Les marques de commerce mentionnées dans ce document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.