

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

**PrTEVA-NAPROXEN SODIUM**

**PrTEVA-NAPROXEN SODIUM DS**

Comprimés de naproxen sodique

Comprimés de 275 mg et 550 mg, destinés à la voie orale

USP

Code ATC : M01AE02

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 19 juillet 2010

Date de révision :  
Le 18 juillet 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 260925

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	07/2022
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	07/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Grossesse	07/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie	07/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	07/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse	07/2022

### TABLE DES MATIÈRES

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

**MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE .....2**

**TABLE DES MATIÈRES .....2**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....4**

<b>1 INDICATIONS .....4</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....4	4
1.2 Personnes âgées.....4	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....4</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....5</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....7</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....7	7
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....7	7
4.4 Administration.....7	7
4.5 Dose oubliée.....7	7
<b>5 SURDOSAGE .....7</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....8</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....9</b>	<b>9</b>
7.1 Cas particuliers .....18	18
7.1.1 Grossesse.....18	18
7.1.2 Allaitement .....20	20
7.1.3 Enfants.....20	20
7.1.4 Personnes âgées.....20	20
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....20</b>	<b>20</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....20	20
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....21	21
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques .....22	22
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....22	22
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....24</b>	<b>24</b>

9.3	Interactions médicament-comportement .....	24
9.4	Interactions médicament-médicament .....	24
9.5	Interactions médicament-aliments .....	28
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	29
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	29
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>29</b>
10.1	Mode d'action .....	29
10.2	Pharmacodynamie.....	29
10.3	Pharmacocinétique .....	32
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>34</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>34</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>35</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>35</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>36</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>36</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>36</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>40</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....</b>		<b>41</b>

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

### 1 INDICATIONS

TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS (naproxen sodique) est indiqué pour :

- le soulagement des douleurs légères ou modérées accompagnées d'inflammation, comme en cas de traumatisme musculosquelettique ou d'extraction dentaire;
- le soulagement des douleurs associées aux crampes du postpartum et à la dysménorrhée.

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

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

En tant qu'AINS, TEVA-NAPROXEN SODIUM, ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, ne permet ni de guérir la maladie clinique, ni d'en prévenir la progression.

TEVA-NAPROXEN SODIUM, ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, ne fait que soulager les symptômes et diminue l'inflammation tant et aussi longtemps que dure le traitement.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS sont contre-indiqués chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car le naproxen sodique n'a pas été étudié chez les sujets de moins de 18 ans. [Voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#).

#### 1.2 Personnes âgées

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Contexte péri-opératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien que le naproxen sodique *n'ait pas* fait l'objet d'études dans cette population de patients, une augmentation de la fréquence d'accidents cardiovasculaires ou thromboemboliques, d'infections profondes du site chirurgical et de complications de la plaie sternale a été observée par suite de l'utilisation d'un autre AINS inhibant sélectivement la COX-2 chez ce type de patients.
- Troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de la grossesse.
- Allaitement, en raison du risque d'effets secondaires graves chez le nourrisson.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- Hypersensibilité connue à ce médicament, aux ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique consécutive à la prise d'AAS ou d'un autre type d'AINS (c.-à-d. syndrome d'intolérance partielle ou complète à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels patients. Les personnes atteintes de tels problèmes médicaux sont davantage exposées au risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a jamais produit d'effets indésirables. Il faut toujours garder à l'esprit la possibilité de réaction croisée entre les divers AINS (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal actif, hémorragie gastro-intestinale.
- Hémorragie cérébrovasculaire ou autres troubles hémorragiques.
- Entéropathies inflammatoires.
- Insuffisance hépatique grave ou hépatopathie évolutive.
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou néphropathie évolutive (les patients souffrant d'insuffisance rénale moins prononcée risquent de voir leur fonction rénale se détériorer davantage s'ils reçoivent des AINS, aussi doivent-ils être surveillés de près). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Hyperkaliémie connue. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Emploi chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car le naproxen sodique n'a pas fait l'objet d'études chez les sujets de moins de 18 ans.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

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

TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS sont des anti-inflammatoires

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

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

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

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

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

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

- **Risques durant la grossesse**

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

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

**TEVA-NAPROXEN SODIUM, ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, doit être utilisé pendant la plus courte durée de traitement possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité ([voir 1 INDICATIONS](#)). Le traitement doit toujours être amorcé à la plus faible dose, quelle que soit l'indication.**

### **4.2 Dose recommandée et ajustement posologique**

#### **Adultes**

La dose de départ de TEVA-NAPROXEN SODIUM recommandée est de deux comprimés de 275 mg pour commencer, suivis au besoin d'un comprimé de 275 mg toutes les 6 à 8 heures. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 5 comprimés (1375 mg). Une autre possibilité consiste à prendre un (1) comprimé TEVA-NAPROXEN SODIUM DS (soit 550 mg de naproxen sodique) deux fois par jour.

### **4.4 Administration**

TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS doivent l'un et l'autre être avalés entiers, avec des aliments ou du lait.

### **4.5 Dose oubliée**

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

## **5 SURDOSAGE**

Somnolence, étourdissements, désorientation, indigestion, douleur épigastrique, malaise abdominal, nausées, vomissements, altération passagère de la fonction hépatique, hypoprothrombinémie, dysfonctionnement rénal, acidose métabolique et apnée sont les signes et symptômes de surdosage fréquemment observés. Étant donné que TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS peuvent être absorbés rapidement, il faut s'attendre à ce que les concentrations plasmatiques s'élèvent rapidement après le surdosage. Quelques patients ont eu des convulsions à la suite d'un surdosage, mais la relation avec le naproxen n'a pas été établie avec certitude.

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

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

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

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

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés / 275 mg ou 550 mg de naproxen sodique	Cellulose microcristalline, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium. Pellicule d'enrobage : AD&C bleu n° 2, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol et polysorbate.

TEVA-NAPROXEN SODIUM : Comprimés pelliculés bleus de forme ovale, biconvexes, portant les inscriptions « NOVO » et « 275 » gravées de part et d'autre. Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés.

TEVA-NAPROXEN SODIUM DS : Comprimés pelliculés bleus de forme ovale portant les inscriptions « novo » et « 550 » gravées de part et d'autre. Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés.



## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

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

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

Étant donné qu'ils circulent sous forme d'anion dans le sang, TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS (naproxen sodique) ne doivent pas être utilisés avec TEVA-NAPROXEN (naproxen), leur proche parent.

### Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### Effets cardiovasculaires

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

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

- Hypertension
- Dyslipidémie / hyperlipidémie
- Diabète sucré

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

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

L'emploi d'AINS, tels que TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, peut provoquer une rétention liquidienne à médiation rénale avec œdème et une aggravation l'insuffisance cardiaque congestive (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

Avant d'employer un AINS chez les patients qui présentent un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires, envisager d'abord une stratégie de traitement qui exclut l'usage de ces composés. **Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, TEVA-NAPROXEN SODIUM, ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité.**

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

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

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

### **Systeme endocrinien et métabolisme**

#### ***Corticostéroïdes***

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

#### **Appareil digestif**

Chez les patients traités avec des AINS comme TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, des effets toxiques GI graves (parfois mortels) peuvent se produire, tels l'ulcération, l'hémorragie, l'inflammation, la perforation et l'obstruction des voies gastro-intestinales hautes et basses. De tels effets peuvent survenir en tout temps sans être nécessairement précédés de symptômes avant-coureurs. Dyspepsie et autres problèmes GI mineurs peuvent également survenir à un moment ou à un autre. Les professionnels de la santé qui utilisent TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS doivent demeurer alertes aux signes d'ulcération et de saignements, même si le patient traité n'a jamais présenté de symptômes GI. La plupart des cas d'effets indésirables GI mortels signalés spontanément ont été observés chez des patients âgés ou des personnes affaiblies, aussi des précautions particulières doivent-elles être prises chez ce type de patients. **Afin de limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, cet agent doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose faisant preuve d'efficacité.** Chez les patients fortement exposés, on choisira de préférence un traitement qui ne comprend pas l'emploi d'AINS. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

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

Il faut se montrer prudent si l'on prescrit TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS à un patient qui a des antécédents d'ulcère duodéal, d'ulcère gastroduodéal ou encore d'hémorragie gastro-intestinale, car le risque d'hémorragie gastro-intestinale consécutive à la prise d'AINS est 10 fois plus élevé chez ce type de personne que chez celles qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque. Les autres facteurs de risque d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinales sont entre autres : l'infection par *Helicobacter pylori*, l'âge avancé, l'utilisation prolongée d'AINS, la consommation excessive d'alcool, l'usage du tabac, un mauvais état de santé général ou l'administration concomitante d'un des agents suivants :

- anticoagulants (p. ex. warfarine);
- antiplaquettaires (p. ex. AAS, clopidogrel);
- corticostéroïdes oraux (p. ex. prednisone);
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline).

## Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur cystique, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à n'importe quel moment après le début du traitement par un AINS. En cas de symptômes urinaires inexplicables, il faut interrompre l'administration de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, afin de vérifier si ces derniers disparaissent. Cette mesure doit par ailleurs être prise avant tout examen urologique ou traitement symptomatique.

## **Hématologie**

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

### ***Anticoagulants***

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

### ***Effets antiplaquettaires***

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

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

L'administration concomitante de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS et de faibles doses d'AAS augmente le risque d'ulcération gastro-intestinale et de complications associées.

### ***Dyscrasies sanguines***

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

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

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

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

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

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

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

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

### **Système immunitaire**

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

## Infection

Comme d'autres AINS, TEVA-NAPROXEN, ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

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

## Surveillance et épreuves de laboratoire

**Fonction cardiovasculaire** : Les patients qui suivent un traitement au long cours par TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS doivent faire mesurer leur tension artérielle régulièrement et passer un examen ophtalmologique à intervalles périodiques. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

**Fonction hématologique** : Hémoglobine, hématocrite et numérations globulaire, leucocytaire et plaquettaire doivent être surveillés chez les patients qui suivent un traitement au long cours par TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS. De plus, le rapport normalisé international (RNI) doit être surveillé de près chez les patients sous warfarine. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

On recommande de surveiller les concentrations plasmatiques de lithium au moment de commencer ou d'interrompre l'administration de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

**Fonction hépatique** : Les transaminases et la bilirubine sériques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

**Fonction rénale** : La créatinine sérique, la clairance de la créatinine et l'urée sérique doivent être surveillées chez les patients qui reçoivent TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS. Les électrolytes sériques, dont le potassium, doivent être surveillés périodiquement Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

**Grossesse** : On recommande de surveiller le volume du liquide amniotique de près chez les femmes qui reçoivent TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS entre le milieu (vers la vingtième semaine) et la fin du deuxième trimestre, car ces deux agents peuvent réduire le volume du liquide amniotique, voire entraîner un oligoamnios. Voir [7.1 Cas particuliers](#).

L'administration de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS est contre-indiquée durant le troisième trimestre de la grossesse.

**Épreuves urinaires :** En raison d'une interaction entre le médicament et/ou ses métabolites et le *m*-dinitrobenzène utilisé dans la détermination des taux de 17-cétostéroïdes urinaires, l'administration de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS (naproxen sodique) peut entraîner des résultats faussement élevés. Bien que la mesure de ces stéroïdes urinaires par le test de Porter Silber ne semble pas être altérée, on conseille tout de même d'interrompre temporairement l'administration de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS 48 heures avant l'exploration de la fonction corticosurrénalienne. TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS peuvent également perturber les résultats de certains tests utilisés pour le dosage urinaire de l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

### **Neurologie**

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

### **Ophtalmologie**

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

### **Considérations périopératoires**

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

### **Psychiatrie**

Certains patients peuvent éprouver de l'insomnie ou de la dépression lors de l'emploi d'AINS, tels TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS.

### **Fonction rénale**

L'administration prolongée d'AINS a provoqué une nécrose papillaire rénale et d'autres anomalies rénales pathologiques chez les animaux. Chez l'être humain, des cas de néphrite

interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique ont été signalés.

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

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

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

**Équilibre hydroélectrolytique :** TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, comme d'autres AINS, peuvent favoriser une rétention sodée dose-dépendante susceptible d'entraîner une rétention liquidienne et de l'œdème, et par conséquent une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. La prudence est donc de mise lorsque l'on prescrit TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque déficiente, qui font de l'hypertension, sont âgés ou présentent toute autre affection qui les prédispose à une rétention liquidienne. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

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



Les comprimés TEVA-NAPROXEN SODIUM renferment environ 25 mg de sodium chacun et ceux de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, environ 50 mg. Ce contenu en sodium doit être pris en considération chez les patients chez qui une restriction marquée de l'apport sodé global s'impose.

Il est possible que les patients dont la fonction cardiaque est précaire ou compromise soient plus à risque lors d'un traitement par TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS.

### Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Comme n'importe quel autre médicament inhibant la synthèse de la cyclooxygénase et des prostaglandines, TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS peuvent perturber la fécondité et ne sont donc pas recommandés chez les femmes qui essaient de concevoir. On recommande donc d'envisager une interruption du traitement par TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS chez les femmes qui ont des difficultés à tomber enceintes ou chez qui l'on tente de déterminer la raison de l'infertilité.

### Fonction respiratoire

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

### Sensibilité/Résistance

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

**Intolérance à l'AAS** : TEVA-NAPROXEN SODIUM, ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, NE DOIT PAS être administré aux patients présentant le syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhino-sinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles

se sont produites chez ces personnes. En outre, les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus courent le risque de subir une grave réaction, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable auparavant. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

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

## Peau

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

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

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

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

## 7.1 Cas particuliers

### 7.1.1 Grossesse

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

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

Bien que ces effets indésirables soient généralement observés dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement par les AINS, de rares cas d'oligoamnios ont été signalés au bout de 48 heures à peine. Les complications d'un oligoamnios prolongé peuvent comprendre, par exemple, la rétraction des membres et un retard de la maturation pulmonaire. Certains cas d'insuffisance rénale signalés durant la période de pharmacovigilance ont nécessité une intervention vulnérante, comme l'exsanguino-transfusion ou la dialyse.

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

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

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

durant la période d'organogenèse, malformations qui touchaient entre autres l'appareil cardiovasculaire.

TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS ne sont pas recommandés durant le travail et l'accouchement, car en raison de leur effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, ils peuvent altérer la circulation foetale et inhiber les contractions utérines, et partant, augmenter le risque d'hémorragie utérine.

### **7.1.2 Allaitement**

TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS sont contre-indiqués chez les femmes qui allaitent. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

### **7.1.3 Enfants**

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

### **7.1.4 Personnes âgées**

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans (désignés sous les appellations de personnes âgées ou de patients âgés dans le présent document) et les patients vulnérables ou affaiblis risquent davantage de présenter certains des divers effets indésirables provoqués par les AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les hémorragies. D'ailleurs, la plupart des complications fatales liées à l'appareil digestif touchent cette population, qui du reste présente également un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de la portion inférieure de l'œsophage. On conseille donc d'envisager de réduire la dose de départ chez ces patients, d'ajuster la posologie selon les besoins de chacun et de surveiller de près l'état du malade.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

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

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

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

Les effets indésirables ayant été signalés dans les études cliniques contrôlées sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

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

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

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

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

Système ou appareil	Effet indésirable
Digestif	Hémorragie gastro-intestinale, hématomèse, méléna, ulcération gastroduodénale avec ou sans hémorragie et/ou perforation, vomissements, stomatite ulcéreuse
Système nerveux central	Trouble de la concentration, malaise, myalgie, insomnie et dysfonctionnement cognitif (c.-à-d. diminution de l'attention, pertes de mémoire à court terme, difficulté à calculer)
Peau	Alopécie, urticaire, éruptions cutanées, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), nécrolyse épidermique, dermatite par photosensibilité, dermatite exfoliative, érythème noueux
Foie	Anomalie des résultats de l'exploration hépatique, jaunisse, cholestase et hépatite
Cardiovasculaire	Insuffisance cardiaque congestive et vascularite
Reins	Glomérulonéphrite, hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, néphropathie et nécrose tubulaire
Sang	Éosinophilie, granulocytopenie, leucopénie, thrombocytopenie, agranulocytose, anémie aplasique et anémie hémolytique
Sens spéciaux	Trouble de l'audition et de la vue
Appareil reproducteur féminin	Stérilité
Effets généraux	Faiblesse musculaire, réactions anaphylactoïdes, troubles menstruels, hyperthermie (frissons et fièvre), œdème de Quincke, hyperglycémie, hypoglycémie et pneumonie à éosinophiles

### 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

Système ou appareil	Effet indésirable
Digestif	Inflammation, hémorragie (parfois mortelle, surtout chez les personnes âgées), ulcération, perforation et obstruction des voies gastro-intestinales hautes et basses. œsophagite,

	gastrite, pancréatite, stomatite. Exacerbation de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn, nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, hématurie, méléna
Infections	Méningite aseptique
Troubles hématopoïétiques et lymphatiques	Agranulocytose, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie
Système immunitaire	Réactions anaphylactoïdes
Troubles métaboliques et nutritionnels	Hyperkaliémie
Troubles psychiatriques	Dépression, rêves étranges, insomnie
Troubles du système nerveux	Étourdissements, somnolence, céphalées, sensation de tête légère, névrite optique rétrobulbaire, convulsions, dysfonctionnement cognitif, troubles de la concentration
Troubles oculaires	Troubles de la vue, opacités cornéennes, papillite, œdème papillaire
Troubles auriculaires et labyrinthiques	Insuffisance auditive, troubles de l'audition, acouphène, vertige
Troubles cardiaques	Palpitations, insuffisance cardiaque signalée en association avec le traitement par AINS, insuffisance cardiaque congestive
Troubles vasculaires	Hypertension, vascularite Les données provenant des études cliniques et épidémiologiques laissent penser que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (en particulier en doses élevées et dans le cadre d'un traitement prolongé) peut être associée à une légère augmentation du risque d'accidents artériels thrombotiques (par exemple l'infarctus du myocarde ou l'AVC).
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée, œdème pulmonaire, asthme, pneumonie à éosinophiles
Troubles hépatobiliaires	Hépatite (ayant eu une issue fatale dans quelques cas), jaunisse
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Ecchymoses, démangeaisons (prurit), purpura, éruptions cutanées, transpiration, alopecie, nécrolyse épidermique, très rares cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, réactions bulleuses comprenant le syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

	(DRESS), érythème noueux, éruptions médicamenteuses fixes, lichen plan, réaction pustuleuse, éruptions cutanées, LÉD, urticaire, réactions de photosensibilité comprenant de rares cas évoquant la porphyrie cutanée tardive (« pseudoporphyrine ») ou l'épidermolyse bulleuse et œdème de Quincke  En cas de fragilité cutanée, de cloques ou d'autres symptômes évocateurs de porphyrie, interrompre le traitement et surveiller l'état du patient.
Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs	Myalgie, faiblesse musculaire
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, néphropathie, insuffisance rénale, nécrose papillaire rénale
Troubles du système reproducteur et troubles mammaires	Stérilité féminine
Troubles généraux et problèmes d'administration	Œdème, soif, hyperthermie (frissons et fièvre), malaise
Épreuves de laboratoire	Anomalie des résultats de l'exploration hépatique, hausse de la créatinine sérique

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.3 Interactions médicament-comportement

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

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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



**Tableau 4 — Interactions médicamenteuses potentielles ou établies**

Nom du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autre AINS	EC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'utilisation concomitante des comprimés de naproxen sodique et d'un autre AINS (comme l'AAS ou l'ibuprofène) ne produit pas d'effet thérapeutique plus prononcé que l'utilisation d'un AINS seul.</li> <li>• L'utilisation d'un AINS en concomitance avec de l'AAS (tel qu'Aspirin) plutôt qu'en monothérapie a été associée à une hausse significative des effets indésirables GI.</li> <li>• Certains AINS (p. ex. ibuprofène et naproxen) peuvent perturber les effets antiplaquettaires de l'AAS à faible dose, peut-être en lui disputant l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'utilisation concomitante de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS et de doses analgésiques d'AAS ou d'un autre AINS n'est pas recommandée, en raison de l'augmentation du risque d'hémorragie. <a href="#">Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.</a></li> </ul>
Inhibiteurs de l'ECA (IECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et bêtabloquants	T	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des IECA, des ARA et des bêtabloquants (incluant le propranolol).</li> <li>• Chez les personnes âgées ou les patients présentant une déplétion volumique ou une IR, l'administration concomitante d'un AINS et d'un IECA ou d'un ARA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et, possiblement, une insuffisance rénale aiguë et une hyperkaliémie. Ces effets sont généralement réversibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La tension artérielle et la fonction rénale doivent être surveillées de près (ainsi que les électrolytes) dans cette situation, car une hausse substantielle de la tension artérielle peut se produire à l'occasion. <a href="#">Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.</a></li> </ul>
Antiacides	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'administration concomitante de certains antiacides (oxyde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'administration concomitante de ces</li> </ul>

		de magnésium ou hydroxyde d'aluminium) ou de sucralfate peut retarder l'absorption du naproxen.	agents n'est pas recommandée.
Anticoagulants	EC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le naproxen et les anticoagulants comme la warfarine ont un effet synergique sur le saignement.</li> <li>• Le risque d'hémorragie importante est plus élevé en cas d'administration concomitante de naproxen et d'anticoagulants qu'en cas d'utilisation de l'un ou l'autre de ces types d'agents en monothérapie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller l'anticoagulation et le RNI et ajuster la dose de warfarine en conséquence. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>.</li> </ul>
Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS)	EC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'administration concomitante de naproxen et d'agents antiplaquettaires augmente le risque de saignement par inhibition de la fonction plaquettaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller les signes d'hémorragie. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>.</li> </ul>
Cyclosporine et tacrolimus	T	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'inhibition de l'activité des prostaglandines rénales causée par les AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la cyclosporine ou du tacrolimus.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients doivent être sous surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire.</li> <li>• Surveiller les signes de détérioration accrue de la fonction rénale.</li> </ul>
Cholestyramine	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'administration concomitante de cholestyramine peut retarder l'absorption du naproxen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'administration concomitante de ces agents n'est pas recommandée.</li> </ul>
Digoxine	ÉC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'utilisation concomitante de naproxen et de digoxine augmente, a-t-on signalé, la concentration sérique et la demi-vie de la digoxine, ce qui peut entraîner une toxicité digitalique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller les taux sériques de digoxine.</li> </ul>
Diurétiques	EC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les études cliniques et les observations faites après la commercialisation montrent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller les signes de détérioration accrue de la fonction rénale en plus de</li> </ul>

		<p>que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cet effet peut être attribué au fait que les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines rénales.</li> </ul>	<p>vérifier l'efficacité des diurétiques, notamment leurs effets antihypertenseurs. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>.</p>
Glucocorticoïdes	CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables GI tels qu'ulcération et saignement, en particulier chez les patients âgés (&gt; 65 ans).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller les signes d'hémorragie, en particulier chez les patients de plus de 65 ans. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>.</li> </ul>
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	ÉC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase.</li> <li>• Selon des études cas-témoins et des études de cohortes épidémiologiques, l'utilisation concomitante d'AINS et de médicaments qui perturbent le recaptage de la sérotonine peut potentialiser davantage le risque d'hémorragie que l'utilisation d'AINS seuls.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller les signes d'hémorragie. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>.</li> </ul>
Lithium	EC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des cas d'augmentation des concentrations plasmatiques de lithium et de diminution de la clairance rénale du lithium induites par les AINS ont été observés. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale a diminué d'environ 20 %. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par les AINS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller les concentrations plasmatiques de lithium lors de l'interruption ou de l'amorce d'un traitement par AINS.</li> </ul>
Médicaments liés à l'albumine	T	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le naproxen est un médicament fortement lié à l'albumine plasmatique; par conséquent, il existe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients doivent être sous étroite surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait</li> </ul>

		théoriquement une possibilité d'interaction avec d'autres médicaments qui se lient à l'albumine, comme les anticoagulants coumariniques, la warfarine, les sulfamides ou les sulfonylurées, les hydantoïnes, les autres AINS et l'AAS.	nécessaire.
Méthotrexate	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité du méthotrexate (p. ex. neutropénie, thrombocytopenie, dysfonctionnement rénal).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller les signes de toxicité du méthotrexate.</li> </ul>
Pémétrexed		<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'utilisation concomitante de naproxen sodique et de pémétrexed peut augmenter le risque de myélosuppression et de toxicité rénale et GI associées au pémétrexed.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller les signes de myélosuppression et de toxicité rénale et GI chez les patients atteints d'IR dont la clairance de la créatinine se situe entre 45 et 79 mL/min.</li> </ul>
Probenécide	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation considérable de la demi-vie plasmatique de l'ibuprofène.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients doivent être sous surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire.</li> </ul>
Quinolones antibactériennes	ÉC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des cas isolés de convulsions susceptibles d'avoir été dues à l'utilisation concomitante de quinolones d'AINS ont été signalés.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients doivent être sous surveillance, au cas où un ajustement de la dose serait nécessaire.</li> </ul>

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

## 9.5 Interactions médicament-aliments

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

## 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

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

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Les propriétés analgésiques et anti-inflammatoires du naproxen sodique ont été démontrées dans des études cliniques menées chez l'homme ainsi qu'à l'aide des systèmes classiques chez les animaux. Le naproxen possède des effets anti-inflammatoires même chez les animaux surrénalectomisés, ce qui indique que son action ne dépend pas de l'axe hypothalamo-surrénalien. Le naproxen n'est pas un corticostéroïde; comme d'autres anti-inflammatoires/analgésiques non stéroïdiens, il inhibe la prostaglandine synthétase, mais comme dans le cas d'autres agents, on ignore le mécanisme exact à l'origine de ses effets anti-inflammatoires et analgésiques.

## 10.2 Pharmacodynamie

De nombreux tests pharmacologiques divers ont été employés pour évaluer les effets analgésiques et anti-inflammatoires du naproxen sodique. Chez l'homme comme chez l'animal, il a été démontré de manière convaincante que peu importe le produit administré (naproxen ou naproxen sodique), l'anion circulant dans le plasma est le même. Le médicament s'est montré actif dans tous les tests utilisés pour vérifier les propriétés analgésiques et anti-inflammatoires en présence d'inflammation. Aucun résultat contradictoire ni exception n'ont été observés.

**Activité analgésique :** Selon le test employé, l'activité analgésique du naproxen sodique s'est révélée inférieure à celle de l'indométacine, mais supérieure à celle de l'AAS, de la phénylbutazone et de l'acide méfénamique. Comme dans le cas de l'AAS, de la phénylbutazone et des autres « analgésiques anti-inflammatoires », le naproxen sodique n'a produit une hausse du seuil de la douleur que dans les modèles expérimentaux comportant un état inflammatoire (contrairement à la morphine, qui élève ce seuil en présence comme en l'absence d'inflammation). Cette affirmation trouve une confirmation supplémentaire dans le fait que le naproxen sodique n'élève pas le seuil de sensibilité à la chaleur, comme on a pu le constater dans le test de la plaque chauffante.

**Activité anti-inflammatoire :** Selon le test employé, l'activité analgésique du naproxen et du naproxen sodique s'est révélée légèrement inférieure à celle de l'indométacine, mais supérieure

à celle de l'hydrocortisone, de l'AAS, de la phénylbutazone et de l'acide méfénamique. Si l'on en juge à ses effets anti-œdémateux chez le rat, le naproxen possède une activité anti-inflammatoire relativement courte; toutefois, il est possible que ces observations ne s'appliquent que chez cette espèce, car d'après la demi-vie métabolique mesurée chez l'homme, la durée d'action serait nettement plus longue.

Il semble que le naproxen et le naproxen sodique agissent directement sur les tissus enflammés, comme le font d'ailleurs plusieurs autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ils n'agissent pas sous la médiation des corticostéroïdes, comme en témoigne le fait qu'ils n'ont pas d'activité thymolytique et qu'ils réduisent l'inflammation chez les rats surrénalectomisés.

Tel que mesuré par l'épreuve au tampon d'ouate, le naproxen sodique entraîne une inhibition significative du tissu granulomateux à des doses variant entre 5 et 30 mg/kg/jour, éventail relativement vaste, sans porter atteinte au poids corporel ni produire d'autres effets toxiques.

**Inhibition de la synthèse des prostaglandines :** Le naproxen sodique inhibe la synthèse des prostaglandines  $E_2$  et  $F_{2\alpha}$  à partir de l'acide arachidonique dans les microsomes des vésicules séminales chez les bovins et dans ceux de l'utérus de la rate gravide. Il supprime également la production de  $PGE_2$  dans des spécimens de tissu synovial rhumatoïde en culture ainsi que la résorption osseuse fœtale induite par l'acide arachidonique *in vitro*. Le fait que le naproxen et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens retardent l'accouchement peut s'expliquer par leur propriété d'inhiber la biosynthèse des prostaglandines utérines, car ces dernières, on le sait, stimulent la contraction du muscle lisse utérin, que ce soit *in vivo* ou encore *in vitro*. D'ailleurs, on reconnaît depuis un certain temps déjà qu'elles jouent un rôle, à terme, dans le déclenchement du travail.

L'inhibition de la biosynthèse de la  $PGF_{2\alpha}$  et de la  $PGE_2$  dans les microsomes utérins de la rate gravide dépend de la dose de naproxen sodique. Dans ce système, l'inhibition produite par le naproxen est environ 0,3 à 0,5 fois plus puissante que celle produite par l'indométacine. Par contre, dans le cas de la biosynthèse microsomiale dans les vésicules séminales du taureau, l'inhibition de la  $PGF_{2\alpha}$  et de la  $PGE_2$  produite par le naproxen n'est que 0,04 à 0,06 fois aussi puissante que celle produite par l'indométacine.

Le naproxen sodique a également entraîné une diminution importante des taux utérins de  $PGF_{2\alpha}$  chez des rates gravides ayant reçu des doses orales pendant trois jours vers la fin de la grossesse, ce qui confirme les effets observés *in vitro*, à savoir l'inhibition de la prostaglandine synthétase.

**Effets sur l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux central :** Des études de courte durée ont été menées afin de déterminer les effets du naproxen sodique sur l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux central. Le naproxen sodique n'a eu pratiquement aucun effet dans les études sur l'appareil cardiovasculaire, et ses effets sur le système nerveux central étaient minimes.

On a également noté que les effets d'une dose excessive de naproxen sodique peuvent être maîtrisés par l'administration de dépresseurs du SNC comme le phénobarbital, le pentobarbital ou encore le chlordiazépoxyde.

**Effets sur le système reproducteur :** Plusieurs études ont été menées afin de déterminer les effets du médicament sur le système reproducteur. Le naproxen n'a produit aucun effet œstrogène, anti-œstrogène ou androgène. L'administration de doses élevées, toxiques, a fait diminuer le nombre de grossesses, mais il semble que cela soit une conséquence indirecte de la toxicité générale plutôt qu'un véritable effet négatif sur la fécondité.

**Pharmacologie du métabolite majeur :** Dérivé déméthylé en position 6, le principal métabolite du naproxen a fait l'objet de tests dans toute une gamme de systèmes destinés à mesurer diverses activités pharmacologiques. D'après les résultats de ces essais, on est arrivé à la conclusion que ce métabolite ne possède qu'une faible activité pharmacologique dans les épreuves menées chez l'animal.

**Étude sur le métabolisme chez l'être humain :** Étant donné que le naproxen est un acide faible ( $pK_a = 5$ ) et que le pH de la plupart des liquides de l'organisme est supérieur à 5 (sauf dans l'estomac), cet agent existe sous forme d'anion dans ces liquides.

C'est donc pourquoi ce n'est que dans l'estomac que l'on peut observer une différence — quant à la vitesse de dissolution et d'absorption — selon que l'agent administré soit le naproxen ou le naproxen sodique. Après absorption dans la circulation générale, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de l'un ou l'autre agent sont identiques.

La variation de la concentration plasmatique en fonction de la dose a été étudiée chez des sujets normaux ayant reçu des doses orales de naproxen allant jusqu'à 900 mg deux fois par jour. Jusqu'à concurrence de 500 mg *bid*, la surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps augmente de façon linéaire avec la dose; toutefois, la linéarité ne tenant plus au-delà de 500 mg, les concentrations plasmatiques observées sont inférieures à celles prévues. L'utilisation de naproxen tritié a permis de montrer que la fraction excrétée dans les selles est identique après ingestion de 250 mg ou de 900 mg, ce qui élimine la possibilité que l'écart par rapport à la linéarité soit attribuable à une absorption incomplète. L'explication la plus probable à ce phénomène serait qu'en raison de l'augmentation considérable de la fraction de médicament non lié associée à l'administration de fortes doses, l'élimination rénale serait plus rapide.

Une étude ouverte de biodisponibilité a été menée selon un plan croisé chez 12 volontaires en bonne santé (six hommes et six femmes), afin de déterminer la bioéquivalence entre l'administration de 2 comprimés de naproxen sodique à 275 mg et l'administration d'un comprimé de 550 mg. Chaque sujet a reçu l'une ou l'autre formulation au cours de deux journées séparées par un intervalle d'une semaine. D'après les paramètres mesurés (figurant dans le tableau ci-dessous), l'administration de 2 comprimés de naproxen sodique à 275 mg est bioéquivalente à l'administration d'un comprimé de 550 mg.

### 10.3 Pharmacocinétique

Paramètre	Formulation		Valeur de $p^1$		Comparaison B/A x 100 %	IC <sub>95</sub> %	
	A	B	Formulation	Période		Limites (%)	
C <sub>max</sub> (µg/mL)	86,5	92,7	0,07	0,28	107,1	99,5	115,5
t <sub>max</sub> (min)	75,0	50,0	0,12	0,12	66,7	33,4	110,2
t <sub>½</sub> plasmatisque(h)	16,1	16,4	0,28	0,98	102,1	98,1	106,4
ASC <sub>0-24</sub> (µg/mL•h)	946,6	946,5	0,99	0,81	100,0	95,9	104,3
ASC <sub>t</sub> (µg/mL•h)	1440,2	1452,3	0,64	0,84	100,8	97,0	104,8

<sup>1</sup> D'après une analyse de la variance.

Formulation A : 2 comprimés de naproxen sodique à 275 mg.

Formulation B : 1 comprimé de naproxen sodique à 550 mg.

#### Absorption

Entièrement soluble dans l'eau, le naproxen sodique est complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

#### Distribution

Culminant au bout d'une heure, les taux plasmatiques sont déjà décelables dans les 20 minutes qui suivent l'administration.

Après administration par voie intraveineuse, le naproxen semble se distribuer principalement dans le sang, où il circule tel quel. Fortement lié aux protéines plasmatiques, le naproxen possède une demi-vie d'environ 13 heures et est excrété principalement dans l'urine, 1 % de la dose administrée seulement se retrouvant dans les fèces. L'excrétion du médicament est semblable chez les hommes et chez les femmes. Aucun signe d'induction des enzymes du métabolisme n'a été observé après 14 jours d'administration continue. Le naproxen sodique est entièrement soluble dans l'eau et est totalement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Culminant au bout d'une heure, les taux plasmatiques sont déjà sensiblement élevés dans les 20 minutes qui suivent l'administration.

Les concentrations sanguines obtenues après administration par voie orale chez l'homme sont à peine inférieures à celles obtenues après injection rapide du produit par voie intraveineuse.

S'élevant à environ 10 % du poids corporel chez l'homme (*sic*), le naproxen possède un volume de distribution relativement faible, ce qui laisse croire qu'il possède une affinité relativement élevée pour le sang, car une importante fraction de la dose est retenue dans la circulation



centrale. Le faible volume de distribution du naproxen s'explique probablement par le fait que cet agent se lie abondamment aux protéines plasmatiques d'une part, et d'autre part, par l'effet du pH sur l'ionisation de la molécule, deux phénomènes qui contribuent à confiner le naproxen dans le compartiment plasmatique principalement.

### **Métabolisme**

Le naproxen est fortement lié aux protéines plasmatiques et possède une demi-vie d'environ 13 heures.

Le métabolisme du naproxen chez l'être humain (déterminé par l'analyse de la radioactivité urinaire après l'administration d'une dose intraveineuse de 100 mg) est relativement simple. En effet, le composé ne subit qu'une élimination du groupement 6-méthoxy, puis une conjugaison de la fonction acide. En fait, 70 % de la dose ingérée est éliminée soit telle quelle (10 %), soit sous forme de naproxen conjugué (60 %), dont 40 % à l'acide glucuronique, et 20 % à la glycine et à l'acide sulfurique. Environ 28 % de la dose subit une 6-déméthylation. Par conséquent, 5 % de la dose se retrouve dans l'urine sous forme de naproxen déméthylé, et 23 % sous forme de conjugués de ce naproxen déméthylé, dont 12 % à l'acide glucuronique et 11 % à d'autres groupements.

### **Élimination**

Le naproxen est excrété principalement dans l'urine; seulement 1 % de la dose administrée se retrouve dans les fèces.

### **Populations et cas particuliers**

Enfants : Le naproxen n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacocinétique chez les enfants de moins de 5 ans. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants. [Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.](#)

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

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

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

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

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C) dans un contenant fermé hermétiquement, à l'abri de la lumière.

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

## **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

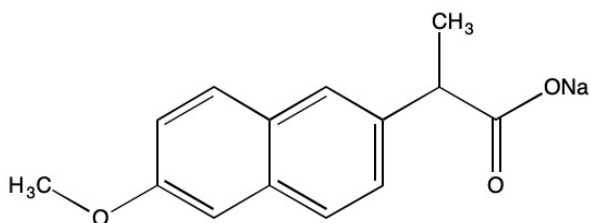
Dénomination commune : Naproxen sodique

Dénomination systématique : (-)-6-Méthoxy- $\alpha$ -méthyl-2-naphtalèneacétate sodique

Formule moléculaire :  $C_{14}H_{13}NaO_3$

Masse moléculaire : 252,54 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le naproxen sodique est une poudre cristalline pratiquement inodore de couleur blanche à blanc crème. Il est soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement dans l'alcool et très légèrement dans l'acétone. Pratiquement insoluble dans le chloroforme. Le naproxen sodique commence à fondre à environ 225 °C, puis se décompose.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

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

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Le naproxen sodique est le sel sodique du naproxen. Chez l'homme comme chez divers animaux, l'entité qui circule dans le sang (l'anion naproxen) après administration orale de naproxen sodique est la même qu'après administration de naproxen. Par conséquent, pour les besoins de l'évaluation de la toxicité générale, les études menées avec l'un ou l'autre composé sont interchangeables.

### Toxicité aiguë chez l'animal

La DL<sub>50</sub> du naproxen chez divers animaux s'établit comme suit :

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

### Toxicité orale subaiguë et toxicité orale chronique

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

Quelques cas de néphropathie ont été observés chez les rats, les souris et les lapins ayant reçu de fortes doses, mais non chez le singe rhésus, ni chez le porc miniature. Les altérations pathologiques observées chez les animaux affectés touchaient le cortex ainsi que les papilles rénaux. Des foyers nécrotiques touchant le tissu cortical et le tissu papillaire ont été notés chez certains rats examinés 14 jours après qu'ils eurent reçu une dose orale unique de  $\geq 230$  mg/kg de naproxen. Une dilatation des tubules (ectasie) a été constatée chez des lapins ayant reçu des

doses orales quotidiennes de  $\geq 200$  mg/kg de naproxen pendant 14 jours. Un patron de diffraction semblable à celui du naproxen cristallin a été observé à l'examen du tissu rénal non fixé provenant de lapins ayant reçu le traitement précité, ce qui donne à penser que l'ectasie tubulaire observée constitue une réaction physique causée par le dépôt de naproxen excrété dans les tubules.

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

Chez le singe rhésus, des lésions rénales associées à la dose ont été observées chez les animaux ayant reçu des doses orales de naproxen de  $\geq 100$  mg/kg/jour pendant 12 mois. Les lésions observées comprenaient une néphrite active chronique multifocale intéressant toutes les parties du rein chez les animaux les plus gravement touchés, ainsi qu'une nécrose de l'extrémité des papilles.

De larges variations dans la sensibilité aux lésions gastro-intestinales induites par le naproxen ont été constatées chez les diverses espèces étudiées. Par exemple, les rats ont bien toléré le naproxen administré à la dose de 30 mg/kg/jour pendant 90 jours, mais la même dose s'est avérée ulcérogène chez les rats qui l'ont reçue pendant 6 mois. Singe rhésus et porc miniature n'ont présenté aucun signe pathologique significatif après l'administration de 45 mg/kg/jour de naproxen pendant 30 jours. La même dose de naproxen a été tolérée par des porcs miniatures qui l'ont reçue quotidiennement pendant 1 an, sans d'ailleurs présenter de signes évidents d'effets indésirables. Chez le singe rhésus, seule une légère irritation de la muqueuse gastrique a été observée à la suite de l'administration de doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour (90 mg/kg *bid*) pendant 12 mois. La dose orale maximale tolérée chez le lapin, en administration répétée, s'est élevée à 80 – 100 mg/kg/jour. Des souris ont survécu à l'administration de doses orales quotidiennes de 240 mg/kg pendant 6 mois. Chez le chien par contre, la dose maximale tolérée dépassait à peine 5,0 mg/kg/jour.

Cette sensibilité particulière du chien aux effets gastro-intestinaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens a également été mise en évidence avec l'indométacine et l'ibuprofène. Or chez le chien, la demi-vie plasmatique du naproxen est considérablement plus longue que chez le rat, le cochon d'Inde, le porc miniature, le singe et l'homme. Et il en va de même de l'ibuprofène chez le chien, par comparaison avec le rat et l'homme. De plus, parmi les espèces citées, seul le chien excrète le naproxen en quantités importante dans les fèces (50 %). Chez le rat, le cochon d'Inde, le porc miniature, le singe et l'homme, l'excrétion a plutôt lieu dans l'urine, où se retrouve 86 % à 90 % de la dose administrée. Très probablement donc, le présumé cycle entérohépatique du naproxen chez le chien (à en juger d'après l'excrétion fécale) constitue un facteur majeur concourant à la sensibilité de cette espèce à l'irritation gastro-intestinale causée par le médicament.

Les altérations pathologiques observées dans la rate et les ganglions lymphatiques mésentériques, de même que l'inflammation du péritoine et les adhérences péritonéales ont été considérées comme une manifestation clairement secondaire aux effets de l'administration de doses élevées de naproxen sur le tractus gastro-intestinal.

Une diminution modérée du poids des glandes sexuelles secondaires a été observée dans certaines études chez les rats et les chiens mâles ayant été traités par le naproxen. Sur le plan histologique, les glandes affectées présentaient, dans certains cas, une atrophie et/ou une hypoplasie caractérisée par une diminution du matériel sécrétoire. Il est très peu probable que cet effet résulte d'un effet œstrogène du naproxen, car cet agent n'a présenté aucune activité œstrogénique dans les essais biologiques standard (voir [Pharmacologie](#)).

La diminution du poids des glandes sexuelles secondaires mâles consécutive à l'inanition est un phénomène bien documenté; il est donc possible que l'irritation intestinale et la probable diminution de l'absorption des aliments qui en découle aient contribué à la perte pondérale précitée. Quoi qu'il en soit, l'administration de doses quotidiennes de naproxen allant jusqu'à 30 mg/kg pendant 60 jours avant l'accouplement n'a eu aucun effet sur la fécondité des rats mâles, non plus que sur leur performance de reproduction. Ces résultats témoignent de l'intégrité physiologique de l'ensemble de l'appareil reproducteur du rat mâle après administration de naproxen pendant toute la durée de la spermatogenèse.

### **Carcinogénicité**

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

### **Génotoxicité**

Une étude sur le pouvoir mutagène du naproxen a été effectuée à l'aide de cinq souches bactériennes et d'une souche de levure. Les épreuves ont été effectuées avec, de même que sans activation métabolique par l'emploi de microsomes de mammifères. Le naproxen n'a présenté de pouvoir mutagène dans aucun de ces tests.

### **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

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

Ni la viabilité des petits, ni l'indice de lactation, et ni le rapport entre le nombre de mâles et de femelles ou le gain pondéral des rejetons n'ont été affectés par l'administration, à partir de la fin de la grossesse jusqu'à la fin du sevrage, de doses orales quotidiennes de naproxen allant

jusqu'à 20 mg/kg dans le cadre d'une étude périnatale et postnatale menée chez le rat.

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

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

Il semble donc que ce soit la dystocie, plutôt qu'un effet toxique direct du composé, qui soit à l'origine des décès maternels et fœtaux constatés chez les rates traitées par le naproxen. Ce phénomène n'est pas unique au naproxen, car des résultats comparables ont été obtenus chez le rat avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens d'usage courant (acide acétylsalicylique, indométacine, acide méfénamique et phénylbutazone). De semblables résultats ont été suggérés dans des comptes rendus d'études menées chez l'animal avec l'acide méfénamique et l'ibuprofène.

Au cours d'une étude sur la fécondité et la reproduction menée chez la souris, les mères ont reçu des doses quotidiennes de 12, 36 ou 108 mg/kg à partir du 14<sup>e</sup> jour précédant l'accouplement jusqu'à la fin du sevrage des rejetons. Une augmentation de la mortalité maternelle a été observée dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, ce qui s'est traduit par une diminution de la survie des petits à 21 jours, et donc de l'indice de lactation. Aucun autre changement n'a été observé dans les paramètres examinés. Dans une étude semblable menée chez le rat, les animaux ont reçu des doses quotidiennes de 2, 10 ou 20 mg/kg, également du 14<sup>e</sup> jour précédant l'accouplement jusqu'à la fin du sevrage des rejetons. Or exception faite d'une diminution du nombre de petits ayant survécu jusqu'à ce qu'ils fussent sevrés — ce qui semble avoir été le résultat d'une négligence maternelle dans le soin des petits nés de mères ayant reçu la dose élevée —, aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement et les groupes témoins. Un décès maternel attribuable à un retard de l'accouchement a été constaté dans le groupe ayant reçu la dose intermédiaire, et un autre dans le groupe ayant reçu la dose élevée.

Au cours des études de tératologie, l'administration de doses quotidiennes orales de naproxen allant jusqu'à 20 mg/kg durant la période d'organogenèse chez des rates et des lapines n'a entraîné aucune anomalie squelettique ou viscérale ni lésion pathologique chez les fœtus. La même observation a été faite chez les souris, qui ont été traitées de façon semblable dans le cadre de ces études sur le pouvoir tératogène du naproxen, mais avec des doses de 30 ou 50 mg/kg. De plus, aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement et les groupes témoins relativement au nombre de fœtus vivants à la naissance et de résorptions, au

poids des petits ou de la distance entre l'anus et les organes génitaux des rejets. Dans une autre étude, l'administration de 60 ou de 120 mg/kg de naproxen à des souris n'a donné lieu à aucune malformation chez les rejets, mais une légère diminution du nombre de fœtus vivants à la naissance a été observée dans les deux groupes de traitement, de même qu'une diminution du poids des fœtus dans le groupe ayant reçu la dose élevée.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

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



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

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

PrTEVA-NAPROXEN SODIUM

PrTEVA-NAPROXEN SODIUM DS

Comprimés de naproxen sodique, USP

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

#### À quoi TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS servent-ils?

**TEVA-NAPROXEN SODIUM** et **TEVA-NAPROXEN SODIUM DS** sont utilisés chez les adultes pour :

- soulager la douleur légère ou modérée accompagnée d'inflammation dans des situations telles que :
  - traumatisme musculosquelettique et
  - extraction dentaire.
- soulager la douleur associée aux crampes du post-partum et aux crampes menstruelles (dysménorrhée).

#### Comment TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS agissent-ils?

- TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS appartiennent à un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce sont des médicaments qui peuvent réduire la production, par le corps, de certaines substances chimiques qui causent la douleur et l'enflure.
- TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS ne traitent que les symptômes et soulagent la douleur et l'inflammation tant et aussi longtemps que dure le traitement. TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS ne guérissent pas la maladie et ne l'empêchent pas de s'aggraver.

#### Quels sont les ingrédients de TEVA-NAPROXEN SODIUM et de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS?

Ingrédient médicamenteux : Naproxen sodique

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium. L'enrobage des comprimés de 275 mg et de 550 mg contient les ingrédients suivants : AD&C bleu n° 2, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol et polysorbate.

**TEVA-NAPROXEN SODIUM** et **TEVA-NAPROXEN SODIUM DS** sont offerts dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés : 275 mg et 550 mg.

**Vous ne devez pas prendre TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS si l'une des situations suivantes s'applique à vous :**

- Chirurgie cardiaque (pontage) récente ou prochaine;

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

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

- faites de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie ou du diabète;
- souffrez ou avez des antécédents de crise cardiaque, douleur thoracique, maladie cardiaque, AVC ou insuffisance cardiaque;
- suivez un régime alimentaire faible en sucre;
- souffrez d'athérosclérose (durcissement des artères);
- souffrez de mauvaise circulation dans les membres (comme les mains ou les pieds);
- fumez ou êtes un ex-fumeur;
- consommez beaucoup d'alcool;
- avez une infection gastrique;
- souffrez de troubles hépatiques ou rénaux, avez des problèmes urinaires ou êtes déshydraté;
- avez des antécédents d'ulcère ou d'hémorragie gastrique ou intestinale (intestin grêle ou côlon);
- avez d'autres problèmes hémorragiques ou sanguins;
- avez des antécédents d'hémorragie cérébrale;
- êtes asthmatique;
- êtes enceinte, si vous le devenez ou si vous planifiez une grossesse durant le traitement par TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS.
- souffrez de troubles du système immunitaire.

#### **Autres mises en garde pertinentes**

**Effets secondaires graves :** TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS peuvent causer de graves effets secondaires, tels que :

- **Rétention liquidienne et enflure inhabituelle :** Cette situation peut aggraver un problème cardiaque préexistant, y compris l'insuffisance cardiaque. Si vous souffrez d'une affection qui comporte un risque de rétention liquidienne, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- **Troubles sanguins et troubles hémorragiques**
  - TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS peuvent causer des troubles sanguins, des hémorragies et des hémorragies prolongées.

- La prise de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS avec les médicaments suivants peut augmenter le risque d'hémorragie :
  - anticoagulants (utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins), corticostéroïdes (médicaments anti-inflammatoires) ou antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).
- **Réactions cutanées graves** : De rares cas de réactions allergiques ou cutanées graves et menaçant le pronostic vital ont été signalés avec certains AINS tels que TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS.
- Le plus souvent, ces problèmes cutanés surviennent pendant le premier mois du traitement. Si vous observez une modification cutanée quelconque, que ce soit pendant le traitement ou après, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement. TEVA-NAPROXEN SODIUM, ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. Le soleil et les lampes solaires peuvent causer des brûlures, des ampoules cutanées, des éruptions cutanées, de la rougeur, des démangeaisons ou un changement de couleur de la peau, ou encore une altération de la vue. Si vous faites une réaction au soleil, consultez votre professionnel de la santé.
- **Bilans de santé et examens** : Pendant le traitement par TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, vous devrez rendre régulièrement visite à votre professionnel de la santé, afin que celui-ci puisse surveiller votre santé. Pour ce faire, votre professionnel de la santé :
  - mesurera votre tension artérielle;
  - examinera votre vue, car TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS peuvent causer une diminution de la vue ou la rendre floue;
  - vous prescrira des tests de sang et d'urine, afin de vérifier l'état de votre foie, de vos reins et de votre sang.
- **Chirurgie** : Mentionnez à tout médecin, dentiste, pharmacien ou autre professionnel de la santé que vous consultez que vous prenez ce médicament. Ceci est particulièrement important si vous êtes appelé à subir une chirurgie cardiaque.
- **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines** : TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS peuvent causer des problèmes oculaires et des troubles du système nerveux tels que fatigue, troubles du sommeil, vue brouillée, étourdissements (vertiges), problèmes auditifs ou dépression. Faites preuve de prudence si vous devez conduire ou effectuer tout autre activité qui nécessite de la vigilance. Si vous éprouvez de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère après la prise de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS, **abstenez-vous** de conduire ou d'utiliser des machines.
- **Fertilité féminine** : TEVA-NAPROXEN SODIUM et TEVA-NAPROXEN SODIUM DS peuvent affecter la fertilité des femmes. Si vous êtes une femme, cela signifie que vous pourriez avoir de la difficulté à concevoir un enfant. Si tel est le cas, vous pourriez devoir cesser la prise de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS. Si vous avez des questions à ce sujet, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé.
- **Adultes (≥ 65 ans)** : Les effets indésirables tels que les troubles gastro-intestinaux peuvent être plus fréquents chez les personnes âgées. Pour cette raison, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS plus faible pour commencer. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé tout au long du traitement ainsi qu'après.

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS :

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation, comme :
  - le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométhacine, le kétorolac ou le méloxicam
- Antiacides, utilisés pour traiter les symptômes causés par un excès d'acide gastrique
- Antidépresseurs (médicaments employés pour traiter la dépression), tels que citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline et lithium
- Médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension comme :
  - les inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) (p. ex. l'énalapril, le ramipril, le candésartan, l'irbésartan, le propranolol)
  - les ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) (p. ex. le candésartan, l'irbésartan, le losartan, le valsartan)
- Médicaments utilisés pour éclaircir le sang ou prévenir la formation de caillots sanguins, comme la warfarine, l'AAS, le clopidogrel
- Médicaments employés pour éliminer l'excès de liquide (diurétiques), comme le furosémide, l'hydrochlorothiazide
- Médicaments servant au traitement du diabète, comme les sulfonylurées ou les autres hypoglycémiantes oraux
- Médicaments pour le traitement des infections bactériennes (antibiotiques), comme les quinolones ou les sulfamides
- Médicaments destinés à prévenir le rejet d'organe, comme le tacrolimus et la cyclosporine.
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes, comme la prednisone), utilisés comme anti-inflammatoires
- Cholestyramine, employée pour abaisser les taux de cholestérol
- Digoxine, agent utilisé pour le traitement des troubles cardiaques
- Hydantoïnes, utilisées pour le traitement des crises d'épilepsie
- Médicaments utilisés pour traiter différents types de cancer, comme le méthotrexate et le pémétréxed
- Contraceptifs oraux, employés pour prévenir la grossesse
- Probénécide, agent utilisé pour la prévention de la goutte
- Alcool

#### Utilisation de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS (≥ 18 ans) :

- Prenez ce médicament exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Normalement, il devrait vous recommander la plus faible dose et la plus courte durée de traitement possible.
- Avalez les comprimés entiers avec des aliments ou du lait, SANS les diviser ni les écraser ni les mâcher.
- **Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. NE LE PARTAGEZ PAS avec quiconque, car il pourrait nuire à autrui, même s'il s'agit d'une personne qui a des symptômes semblables aux vôtres.**
- Si vous devez prendre TEVA-NAPROXEN SODIUM ou TEVA-NAPROXEN SODIUM DS pendant plus de 7 jours, consultez votre professionnel de la santé régulièrement, afin qu'il puisse vérifier si ce médicament fonctionne bien pour vous ou s'il cause des effets indésirables.

#### Dose habituelle

##### Adultes (≥ 18 ans)

- Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient le mieux en fonction de votre état.
- Il est possible que votre professionnel de la santé réduise votre dose, suspende momentanément votre traitement ou vous recommande de l'interrompre définitivement. Cela pourrait arriver si :
  - vous avez des effets secondaires graves, ou

- que votre maladie s'aggrave.

### **Surdosage**

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

### **Dose oubliée**

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

### **Effets secondaires possibles de TEVA-NAPROXEN SODIUM et de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS**

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

Effets secondaires possibles :

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, malaise gastrique/douleur abdominale, brûlures d'estomac, indigestion, sensation de plénitude gastrique
- Maux de tête, étourdissements, sensation de tête légère
- Sensation de brûlure, de piquûre, d'engourdissement
- Confusion, difficulté à se concentrer ou à penser, perte de mémoire à court terme, nervosité
- Sensibilité au soleil (peut causer des coups de soleil, des cloques, une éruption cutanée, de l'érythème, de la démangeaison ou un changement de couleur de la peau, des troubles visuels)
- Ecchymoses (bleus)
- Éruptions cutanées
- Modification du goût, soif, sécheresse buccale
- Douleur musculaire
- Lésions buccales
- Frissons, fièvre, douleurs musculaires, courbatures ou autres symptômes pseudo-grippaux, en particulier s'ils surviennent avant ou pendant une éruption cutanée
- Trouble du sommeil (insomnie)
- Raideur de la nuque
- Perte de cheveux
- Augmentation de la transpiration
- Troubles menstruels (femmes)

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

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

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

#### Signalement des effets indésirables

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

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou

- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

### **Conservation**

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans un contenant fermé hermétiquement. Protéger de la lumière. Garder au sec.

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

**Rangez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

**Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-NAPROXEN SODIUM ou de TEVA-NAPROXEN SODIUM DS :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9, Canada.

Dernière révision : 18 juillet 2022