



























d'association, et de 1,38 (1,07 à 1,78) pour la monothérapie par l'ibuprofène, soit significativement moins que pour le traitement concomitant par l'ibuprofène et une faible dose d'AAS.

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

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

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

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

### **Interactions médicament-aliment**

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

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

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

### **Naproxène sodique et chlorhydrate de diphenhydramine**

#### **Alcool et autres déprimeurs du SNC**

Compte tenu de la possibilité d'effets déprimeurs du SNC additifs, le patient doit éviter les boissons alcoolisées quand il prend ALEVE Nuit (voir *Mises en garde et précautions – Système*

*nerveux*). Des antidépresseurs tels que l'amitriptyline, l'amoxapine, les alcaloïdes de la belladone, la clomipramine, la procarbozine et la triflupromazine peuvent accroître le risque de sécheresse de la bouche, de rétention urinaire, d'iléus adynamique, de glaucome chronique et d'altération de l'état mental. La prudence s'impose quand le patient prend ALEVE Nuit avec des antihistaminiques, des tranquillisants, d'autres sédatifs (y compris les autres préparations de diphenhydramine, dont celles pour application topique) ou des médicaments de prescription pour le traitement de la dépression.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

**Adultes et enfants de 12 ans et plus :** 2 caplets au coucher avec un grand verre d'eau. Il ne faut pas prendre plus de 2 caplets par période de 24 heures. Quand la dose ou la durée d'utilisation dépasse celle recommandée, le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral peut être accru.

**Enfants de moins de 12 ans :** Le médicament ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans, car son innocuité chez les enfants n'a pas été démontrée.

### **SURDOSAGE**

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

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

#### **Naproxène sodique**

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

#### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

La diphenhydramine est un antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub> de première génération de la classe des éthanolamines qui est vendu sans ordonnance et est utilisé comme sédatif, hypnotique, antihistaminique, antitussif et antiémétique.

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

### **Pharmacodynamique**

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

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

#### **Naproxène sodique**

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

concurrence de 550 mg de naproxène sodique pris deux fois par jour. Des concentrations plasmatiques de naproxène circulant libre, le composant actif, d'environ 10 ng/mL produisent un effet analgésique et correspondent à une concentration plasmatique totale de naproxène de 15 µg/mL.

### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

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

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

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

### **Distribution**

#### **Naproxène sodique**

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

#### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

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

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

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

#### **Métabolisme**

#### **Naproxène sodique**



Le naproxène est soit métabolisé (cytochrome P<sub>450</sub>) en 6-0-desméthylnaproxène (6-DMN) et transformé en glycuconjugués, soit non métabolisé. Le naproxène n'induit pas les enzymes du métabolisme.

### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

Le métabolisme de la diphenhydramine est rapide et semble être presque complet. Après l'administration par voie orale, le médicament subit un important métabolisme de premier passage dans le foie. La diphenhydramine semble surtout être métabolisée en acide diphenylméthoxyacétique, qui peut lui-même être conjugué. Le médicament subit aussi une désalkylation, ce qui forme des dérivés *N*-déméthylés et *N,N*-didéméthylés. La diphenhydramine et ses métabolites sont principalement éliminés dans l'urine.

#### **Élimination**

### **Naproxène sodique**

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

### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

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

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

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

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

### **Populations et affections particulières**

**Personnes âgées :** Rien ne donne à penser que le métabolisme et l'élimination soient différents chez les personnes âgées.

**Sexe :** Rien ne donne à penser qu'il y ait des différences entre les sexes quant au métabolisme et à l'élimination.

**Insuffisance hépatique :** En cas d'insuffisance hépatique grave, la concentration d'albumine circulante est réduite, ce qui augmente la fraction libre de naproxène.

**Insuffisance rénale :** L'insuffisance rénale grave réduit la liaison aux protéines, ce qui augmente la fraction libre de naproxène. Quand la filtration glomérulaire est très réduite, le taux d'élimination urinaire peut être réduit. Le naproxène, contrairement à son métabolite inactif, le 6-DMN, n'est pas éliminé par l'hémodialyse.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 et 30 °C.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a pas de directives particulières.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Un caplet ALEVE Nuit contient 220 mg de naproxène sodique, dont 20 mg de sodium, et 25 mg de chlorhydrate de diphenhydramine. Les excipients sont les suivants : bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, eau purifiée, hypromellose, polyéthylèneglycol, polyvidone, stéarate de magnésium et talc.

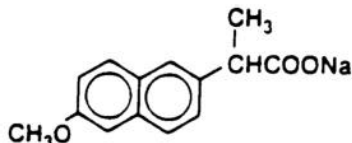
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substances pharmaceutiques

##### Naproxène sodique

Dénomination commune : Naproxène sodique  
Nom chimique : Acide 6-méthoxy-méthyl-2-naphtalèneacétique (sel de sodium), (-)  
Formule et masse moléculaires :  $C_{14}H_{13}NaO_3$ , 252,24  
Formule développée :



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

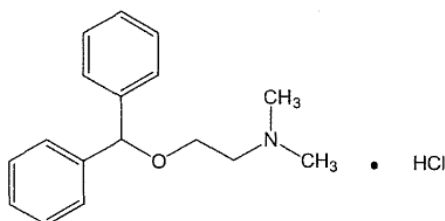
##### Chlorhydrate de diphenhydramine [130]

Dénomination commune : Chlorhydrate de diphenhydramine  
Nom chimique : Éthanamine, 2-(diphénylméthoxy)-N,N-diméthyl-chlorhydrate

Autre nom : 2-(diphénylméthoxy)-N,N-diméthyléthylamine chlorhydrate

Formule et masse moléculaires :  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ , 291,82

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de diphenhydramine est une poudre cristalline inodore blanche qui est franchement soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme, assez soluble dans l'acétone et très légèrement soluble dans le benzène et l'éther, et dont le point de fusion est de 167 à 172 °C.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études sur le naproxène sodique

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

### Études sur le chlorhydrate de diphenhydramine (DPH)

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

### Études sur le naproxène sodique et le chlorhydrate de diphenhydramine

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

### Données démographiques et plan de l'étude

Pouvaient participer à l'étude des volontaires en bonne santé des deux sexes de 12 ans et plus qui devaient subir une extraction chirurgicale d'au moins deux troisièmes molaires, dont au moins une était une troisième molaire mandibulaire. Les patients devaient aussi signaler des douleurs post-opératoires modérées ou intenses au moyen d'une échelle d'évaluation catégorique des douleurs de quatre points et avoir un score d'au moins 50 mm sur une échelle visuelle analogue d'évaluation de l'intensité des douleurs de 100 mm. Les sujets ont passé la nuit et été observés à l'unité de recherche clinique et devaient se coucher environ cinq heures plus tôt que d'habitude. On a administré une dose unique d'ALEVE Nuit pour en évaluer l'efficacité. Les sujets étaient généralement en bonne santé, étaient de diverses races et avaient entre 16 et 48 ans.

### Résultats de l'étude

Tableau 4 : Résumé des données démographiques de l'essai clinique pivot						
Essai	Plan de l'essai et indication	Durée	Dose (mg) ALEVE Nuit et comparateurs	Sujets	Moyenne d'âge (ÉT)	Sexe H/F
Buchanan 14837	MC, RA, DI, DU Extraction de deux à quatre molaires	10 heures	ALEVE Nuit 440 mg/50 mg (2 doses de 220 mg/25 mg) ALEVE 440 mg (2 doses de 220 mg) DPH 50 mg (2 doses de 25 mg)	508 sujets en bonne santé	21,3 ans (4,99)	229/279

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

Le modèle de douleur dentaire, c'est-à-dire d'extraction dentaire, est reconnu comme le modèle de prédilection pour la détermination de l'efficacité analgésique. Les résultats de ce modèle sont extrapolables à d'autres états douloureux pertinents pour les médicaments en vente libre. Le modèle du syndrome de la phase de sommeil avancé perturbe divers paramètres du sommeil, en particulier ceux liés au maintien du sommeil. Par conséquent, on a montré que le modèle du syndrome de la phase de sommeil avancé était utile pour étudier les effets des médicaments sur l'insomnie passagère. L'étude pivot sur l'efficacité démontre qu'ALEVE Nuit produit un soulagement rapide et efficace des douleurs et soulage l'insomnie occasionnelle associée aux petites douleurs.

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

ALEVE Nuit est globalement un analgésique et aide-sommeil efficace qui convient au soulagement de l'insomnie occasionnelle associée aux petites douleurs.

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

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

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

<sup>4</sup> Pour l'évaluation subjective d'ALEVE Nuit comme analgésique, on a utilisé une échelle d'évaluation globale du produit à l'étude comme aide-sommeil allant de 0 (médiocre) à 4 (excellent).

### Étude pivot de biodisponibilité relative

Une étude pharmacocinétique avec quadruple permutation portant sur une dose unique, soit deux comprimés ALEVE Nuit (220 mg de naproxène sodique et 25 mg de DPH), deux comprimés ALEVE (220 mg de naproxène sodique) et deux comprimés Allergy Relief<sup>®</sup>, a été menée à jeun auprès de 32 volontaires en bonne santé (15 hommes et 17 femmes). Les tableaux ci-dessous résument les données relatives sur la biodisponibilité.

Naproxène (2 comprimés à 220 mg de naproxène sodique) Selon les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	ALEVE Nuit	ALEVE	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (µg.h/mL)	903,4 913,2 (14,87)	900,7 909,1 (13,73)	100,30	98,7, 102,0
ASC <sub>I</sub> (µg.h/mL)	1 053 1 063 (14,76)	1 052 1 060 (13,87)	100,10	99,8, 105,2
C <sub>max</sub> (µg/mL)	73,92 74,64 (13,89)	79,53 80,41 (14,29)	92,95	87,9, 98,3
t <sub>max</sub> (médi- an) (h)	1,25 [0,33 à 3,00]	0,75 [0,50 à 3,00]		
t <sub>1/2</sub> (h)	17,02 (3,823)	16,52 (2,563)		

Diphenhydramine (2 comprimés à 25 mg de diphenhydramine) Selon les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	ALEVE Nuit	DPH	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (µg.h/mL)	570,6 613,9 (38,84)	556,8 598,2 (39,03)	102,47	97,6, 107,1
ASC <sub>I</sub> (µg.h/mL)	602,4 646,5 (37,06)	589,7 636,4 (40,47)	102,15	97,1, 107,1
C <sub>max</sub> (µg/mL)	62,88 67,72 (40,06)	65,43 68,86 (32,60)	96,10	86,8, 106,4
t <sub>max</sub> (médi- an) (h)	2,5 [1,00 à 4,02]	1,75 [1,00 à 3,00]		
t <sub>1/2</sub> (h)	10,96 (2,685)	10,85 (2,474)		

Cette étude pharmacocinétique avec quadruple permutation portant sur une dose unique, soit deux comprimés ALEVE Nuit (220 mg de naproxène sodique et 25 mg de DPH), deux

comprimés ALEVE (220 mg de naproxène sodique) et deux comprimés Allergy Relief<sup>®</sup>, a aussi été menée en dehors de l'état de jeûne auprès de 32 volontaires en bonne santé (15 hommes et 17 femmes). Les résultats démontrent que la C<sub>max</sub> du naproxène est moindre en dehors de l'état de jeûne (c'est-à-dire que l'intervalle de confiance de 90 % ne se situe pas entre 80,0 % et 125,0 %); l'ASC n'est pas modifiée. Les tableaux ci-dessous résument les données sur la biodisponibilité correspondant à ALEVE Nuit pris à jeun et en dehors de l'état de jeûne.

Naproxène (2 comprimés à 220 mg de naproxène sodique) Selon les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	ALEVE Nuit (à jeun)	ALEVE Nuit (en dehors de l'état de jeûne)	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (µg.h/mL)	903,4 913,2 (14,87)	874,2 882,4 (13,51)	96,77	95,2, 98,4
ASC <sub>I</sub> (µg.h/mL)	1 053 1 063 (14,76)	971,5 980,7 (14,15)	92,26	92,1, 97,0
C <sub>max</sub> (µg/mL)	73,92 74,64 (13,89)	59,80 60,83 (18,30)	80,90	76,1, 85,1
t <sub>max</sub> (médian) (h)	1,25 [0,33 à 3,00]	3,00 [0,75 à 6,00]		
t <sub>1/2</sub> (h)	17,02 (3,828)	16,39 (2,563)		

Diphenhydramine (2 comprimés à 25 mg de diphenhydramine) Selon les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	ALEVE Nuit (à jeun)	ALEVE Nuit (en dehors de l'état de jeûne)	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (µg.h/mL)	570,6 613,9 (38,84)	639,6 685,3 (38,46)	112,09	107,6, 118,1
ASC <sub>I</sub> (µg.h/mL)	602,4 646,5 (37,06)	664,7 709,5 (37,64)	110,34	108,2, 119,6
C <sub>max</sub> (µg/mL)	62,88 67,72 (40,06)	70,77 77,07 (45,39)	112,55	102,2, 125,4
t <sub>max</sub> (médian) (h)	2,5 [1,00 à 4,02]	2,5 [1,25 à 6,00]		
t <sub>1/2</sub> (h)	10,96 (2,685)	10,80 (1,883)		

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la rubrique *Mode d'action et Pharmacologie clinique*, ci-dessus.

## TOXICOLOGIE

### **Naproxène sodique**

La DL<sub>50</sub> par voie orale du naproxène sodique est de 543 mg/kg chez le rat, de 1 234 mg/kg chez la souris, de 4 110 mg/kg chez le hamster et de plus de 1 000 mg/kg chez le chien. On n'a pas décelé de propriétés cancérigènes ou embryotoxiques et, depuis le lancement du naproxène au début des années 1970, aucune expérience ni information n'a donné à penser que le médicament puisse avoir de telles propriétés.

### **Études de toxicité subaiguë et chronique par voie orale**

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

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

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

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

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

La susceptibilité aux lésions gastro-intestinales causées par l'administration de naproxène a beaucoup varié dans les diverses espèces étudiées. Par exemple, la dose de 30 mg/kg/jour a été bien tolérée par des rats pendant 90 jours, mais la même dose a été ulcérigène quand elle était



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

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

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

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

Au cours d'une étude de deux ans chez des rats et d'une étude d'un an chez des singes, des examens ophtalmiques ont été effectués. Il n'y a pas eu de changements oculaires considérés comme liés au médicament, sauf pour des iris pâles chez les rats, lesquels étaient attribuables à une anémie découlant des pertes de sang gastro-intestinales et non à un effet toxique du naproxène sur l'œil.

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

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

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

### **Chlorhydrate de diphenhydramine**

La DL<sub>50</sub> du chlorhydrate de diphenhydramine chez le rat est de 500 mg/kg.

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

### **Tératologie**

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

### **Études sur la reproduction**

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

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

Le mécanisme de ce phénomène chez les rates n'est pour le moment pas entièrement élucidé. Il se peut que les difficultés de mise bas chez les rates traitées par le naproxène soient le reflet d'une débilité sous-jacente générale des mères produite par une augmentation de la susceptibilité

des rates gravides aux ulcères gastro-intestinaux et par la péritonite subséquente. La même observation a été faite avec l'ibuprofène. Les femelles gravides étaient neuf fois plus sensibles aux effets ulcérogènes de l'ibuprofène que les femelles non gravides. De la même façon, chez des rates témoins appariées non gravides qui recevaient le médicament, les lésions gastro-intestinales ont été moins fréquentes et moins étendues que chez des rates gravides ayant reçu le médicament du 15<sup>e</sup> jour de la gestation à la mise bas.

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

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

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

La toxicité du naproxène chez des animaux juvéniles a été comparée à celle chez des animaux adultes. Des études de la DL<sub>50</sub> sur l'administration par voie orale d'une dose unique à des rats et des souris à peine sevrés menées en même temps que des études chez des animaux adultes ont révélé qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les valeurs obtenues chez les animaux pubères et impubères des deux espèces.

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

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

### **Pouvoir mutagène**

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

### **Pouvoir cancérigène**

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

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

Bayer Inc., Mississauga (Ontario) L4W 5R6

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

## RÉFÉRENCES

- Abrahams C, Levin NW. Analgesic nephropathy. *Lancet*. 1968 Mar 23;1(7543):645.
- Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1969 Sep;15(2):310-30.
- Ahern M, Booth J, Loxton A, McCarthy P, Meffin P, Kevat S. Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis: is there an interaction with nonsteroidal antiinflammatory drugs? *J Rheumatol*. 1988 Sep;15(9):1356-60.
- Aiken JW. Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats: evidence that prostaglandins contribute to expulsion of fetus. *Nature*. 1972 Nov 3;240(5375):21-5.
- Ailabouni W, Eknayan G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in the elderly. A risk-benefit assessment. *Drugs Aging*. 1996 Nov;9(5):341-51.
- American Hospital Formulary Service Drug Evaluation: First Generation Antihistamines – Diphenhydramine Hydrochloride. McEvoy GK, editor. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 2005:16-20.
- Anonymous. Analgesic and anti-inflammatory drugs. In Reynolds ed. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*. 1989; 1:25-6.
- Anzellotti P et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum*. 2011;63:850-859.
- Arnold R, Heimpel H. Aplastic anaemia after naproxen? *Lancet*. 1980 Feb 9;1(8163):321.
- Atta MG, Whelton A. Acute renal papillary necrosis induced by ibuprofen. *Am J Ther*. 1997 Jan;4(1):55-60.
- Baldwin AC, Stevenson SW, Dudley GA. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy after eccentric exercise in healthy older individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Aug;56(8):M510-3.
- Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2001 Feb;41(2):127-38.
- Bareille MP, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Liver damage and NSAIDs. *Therapie* 2001; 56:51-55.
- Barrera JE, Meyers AD, Hartford EC. Hypopharyngeal stenosis and dysphagia complicating toxic epidermal necrolysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Dec;124(12):1375-6.
- Barry M, Howe J, Back D, Breckenridge A, Brettle R, Mitchell R et al. The effects of indomethacin and naproxen on zidovudine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 1993 Jul;36(1):82-5.
- Becker-Cohen R, Frishberg Y. Severe reversible renal failure due to naproxen-associated acute interstitial nephritis. *Eur J Pediatr*. 2001 May;160(5):293-5.
- Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, Oderda GM. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2006;20(3):7-14.

- Bosseckert H. NSAR-nebenwirkungen am dünndarm und am kolon. Verdauungskrankheiten. 2000; 18(4):160-165.
- Boulinguez S, Cornee-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM. Analysis of the literature about drug-induced aphthous ulcers Ann Dermatol Venereol. 2000 Feb;127(2):155-8.
- Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. Br J Dermatol. 2000 Dec;143(6):1261-5.
- Boyd EM. The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid. Toxicology. 1959 May;1(3):229-39.
- Brenna E, Sandvik AK, Kleveland PM, Waldum HL. Tykktarmsskader av ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter. 1995; 115:1225-7.
- Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB, Chinitz JL. Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med. 1979 Dec 6;301(23):1271-3.
- Bridges AJ, Marshall JB, Diaz-Arias AA. Acute eosinophilic colitis and hypersensitivity reaction associated with naproxen therapy. Am J Med. 1990 Oct;89(4):526-7.
- Burns JJ, Yu TF, Dayton PG, Gutman AB, Brodie BB. Biochemical pharmacological considerations of phenylbutazone and its analogues. Ann N Y Acad Sci. 1960 Mar 30;86:253-91.
- Capone M et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. J Am Coll Cardiol 2005; 45 (8): 1295-30.
- Celis H, Thijs L, Staessen JA, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. Interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drug intake and calcium-channel blocker-based antihypertensive treatment in the Syst-Eur trial. J Hum Hypertens. 2001 Sep;15(9):613-8.
- Chan TY. Severe asthma attacks precipitated by NSAIDs. Ann Pharmacother. 1995 Feb;29(2):199.
- Chapman P. Naproxen and sudden hearing loss. J Laryngol Otol. 1982 Feb;96(2):163-6.
- Chester R, Dukes M, Slater SR, Walpole AL. Delay of parturition in the rat by anti-inflammatory agents which inhibit the biosynthesis of prostaglandins. Nature. 1972 Nov 3;240(5375):37-8.
- Chudwin DS, Strub M, Golden HE, Frey C, Richmond GW, Luskin AT. Sensitivity to non-acetylated salicylates in a patient with asthma, nasal polyps, and rheumatoid arthritis. Ann Allergy. 1986 Aug;57(2):133-4.
- Clausen E. Histological changes in rabbit kidneys induced by phenacetin and Acetylsalicylic acid. Lancet. 1964 Jul 18;18:123-4.
- Court H, Volans GN. Poisoning after overdose with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Adverse Drug React Acute Poisoning Rev. 1984 Spring;3(1):1-21.
- Creemers MC, Chang A, Franssen MJ, Fiselier TJ, van Riel PL. Pseudoporphyria due to naproxen. A cluster of 3 cases. Scand J Rheumatol. 1995;24(3):185-7.
- Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The delay of spontaneous labor by Naproxen in the rat model. Prostaglandins. 1973 Jun;3(6):827-37.
- Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The role of estradiol 17 in the activation of the

uterus during premature labor and the effect of Naproxen, an inhibitor of prostaglandin synthesis. Prostaglandins. 1973 Jun;3(6):839-46.

Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. Arch Intern Med. 2002 Oct 28;162(19):2204-8.

Davies NM. Clinical pharmacokinetics of naproxen. Clin Pharmacol. 1997 Apr;32(4): 268-93.

Davis A, Day RO, Begg EJ. Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. Aust N Z J Med. 1986 Aug;16(4):537-46.

De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. N Engl J Med. 1998 Feb 12;338(7):446-52.

De Silva B, Banney L, Uttley W, Luqmani R, Schofield O. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Dermatol. 2000 Nov-Dec;17(6):480-3.

DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartziek RD et al. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. Clin Ther. 1995 Jul-Aug;17(4):587-601.

Drugdex. Cyclosporine. Micromex 2004.

Drugdex. Lithium. Micromex 2004.

Drugdex. Naproxen. Micromex 2004.

Du Ville L, Debeuckelaere S, Reynaert H, Devis G. Pancreatitis associated with naproxen. Am J Gastroenterol. 1993 Mar;88(3):464.

Dudley GA, Czerkawski J, Meinrod A, Gillis G, Baldwin A, Scarpone M. Efficacy of naproxen sodium for exercise-induced dysfunction muscle injury and soreness. Clin J Sport Med. 1997 Jan;7(1):3-10.

Ellis DJ, Brown CA, Kamm BR, Taylor LA, Yang DS, Roe RL. Effects of naproxen on bleeding time and platelet function in normal subjects. Clin Pharmacol Ther. 1980;27:247.

Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol. 2001 Jul-Aug;15(4):371-5.

Evans JM, McGregor E, McMahon AD, McGilchrist MM, Jones MC, White G et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. QJM. 1995 Aug;88(8):551-7.

Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. Arch Intern Med. 2002 Feb 11;162(3):265-70.

Fraunfelder FT, Samples JR, Fraunfelder FW. Possible optic nerve side effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol. 1994; 13:311-6.

Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. Ann Pharmacother. 1992 Feb;26(2):234-7.

Fricke JR et al. Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. Curr Ther Res. 1993;54:619-27.

- Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol.* 2002 Mar 21;89(6A):18D-25D.
- Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med.* 1994 Feb 14;154(3):311-6.
- Gebhardt M, Wollina U. Kutane Nebenwirkungen nichtsteroidaler antiphlogistika (NSAID). *Z Rheumatol.* 1995; 54:405-412.
- Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther.* 2004 Mar-Apr;11(2):85-94.
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Editors: Joel Hardman, Lee Limbird, A.G. Goodman Tenth Edition, Chapter 27 "Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout" Authors: L. Jackson Roberts II and Jason D. Morrow Pages: 687-731.
- Goodwin SD, Glenny RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports. *Arch Intern Med.* 1992 Jul;152(7):1521-4.
- Grattan CEH et al. Naproxen induced erythema nodosum. *Br Med J.* 1984; 288: 114.
- Grennan DM, Jolly J, Holloway LJ, Palmer DG. Vasculitis in a patient receiving naproxen. *N Z Med J.* 1979 Jan 24;89(628):48-9.
- Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol.* 2000 Mar 1;151(5):488-96.
- Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1990 Mar;18(3):210-9.
- Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol.* 1995 Jun;22(2):457-79.
- Health and Welfare Canada. Regulatory Proposals Regarding Antihistamines, Nasal Decongestants and Anticholinergics In Nonprescription Cough and Cold Remedies. Health Protection Branch Information Letter No.784, 1990.
- Health Canada Bureau of nutritional Sciences Food Directorate: Analysis of policy recommendations concerning the addition of vitamins and minerals to foods. October 1999.
- Health Canada: Chapter 3: nutrition intervention in hepatitis C. Hepatitis C: Nutrition care Canadian guidelines for health care providers.
- Health Canada: Problem solver in hypertension management and control. The health heart kit. Helping your patients reduce their risk.
- Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med.* 1995 Jan;24(1):46-8.





















- Évitez de boire de l'alcool.

#### Cessez l'utilisation du produit et consultez un médecin si :

- la fièvre dure plus de 3 jours
- les symptômes s'aggravent ou de nouveaux symptômes apparaissent
- la douleur ou l'insomnie durent plus de 5 jours ou si les symptômes changent

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

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

**AVANT de prendre ALEVE Nuit, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous prenez un autre médicament, surtout les suivants (la liste n'est pas complète) :**

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

La prise d'ALEVE NUIT avec un repas pourrait en retarder légèrement l'absorption.

#### UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

##### Dose habituelle

Adultes et enfants de 12 ans et plus : Prendre 2 comprimés au coucher. Ne pas prendre plus de 2 comprimés par période de 24 heures. Prendre le médicament avec un grand verre d'eau. Le risque de crise cardiaque ou d'AVC pourrait augmenter si le médicament est pris à une dose supérieure ou pendant une période plus longue que celles recommandées.

#### Surdosage

En cas de surdosage, communiquez un professionnel de la santé (ou un médecin), le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

#### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

*Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par ALEVE Nuit, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.*

#### EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

**Alerte aux allergies** Le naproxène sodique peut causer une grave réaction allergique, en particulier chez les personnes allergiques à AAS. Les symptômes peuvent comprendre urticaire, enflure des yeux et de la bouche, respiration sifflante, choc, rougeur de la peau, cloques et éruption cutanée.

Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux urgents SANS TARDER en cas de difficulté respiratoire, d'enflure du visage, de rougeur de la peau, de choc, d'urticaire, d'éruptions cutanées ou de démangeaisons.

**Ce produit peut causer des saignements gastriques.**

Symptômes possibles : perte de connaissance, vomissement de sang, selles noires ou sanglantes. Le risque de saignement gastrique est plus élevé dans les cas suivants

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

Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de selles noires, de sensation de faiblesse, de douleur abdominale grave qui ne s'améliore pas, de tout changement de la vision ou de rétention liquidienne.

En cas de somnolence, d'étourdissements ou de sensation de tête légère, ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines.

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

● **ATTENTION** : Cet emballage renferme assez de médicament pour causer des effets nocifs graves chez les enfants. **GARDEZ-LE HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.**

Conserver entre 15 et 30 °C.

**Déclaration des effets secondaires soupçonnés**

Vous pouvez contribuer à améliorer l'innocuité de l'utilisation des produits de santé au Canada en signalant à Santé Canada les effets secondaires graves et inattendus. Vous pourriez ainsi contribuer à la reconnaissance de nouveaux effets secondaires ainsi qu'à la modification des renseignements sur l'innocuité des produits.

**Il y a trois façons de signaler les effets indésirables :**

- en visitant le site Web [canada.ca/medeffet](http://canada.ca/medeffet)
- en composant sans frais le 1-866-234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le retournant :
  - sans frais par télécopieur : 1-866-678-6789 ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé » et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont sur le site [Web.canada.ca/medeffet](http://Web.canada.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.Bayer.ca>.

Le présent dépliant a été rédigé par Bayer Inc.  
Dernière révision : 8 mars 2019

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)  
Bayer Inc., Mississauga (Ontario) L4W 5R6  
[www.aleve.ca](http://www.aleve.ca)

© 2019, Bayer Inc.