

## MONOGRAPHIE

### **Capsules de gel liquide MAXIDOL®**

Capsules de naproxène sodique  
220 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Analgésique et antipyrétique

Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East  
Mississauga (Ontario) L4W 5R6

Date de révision :  
21 mai 2021  
Numéro de contrôle : 248432

© 2021, Bayer Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	12
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
CONSERVATION ET STABILITÉ	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b>	<b>15</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
TOXICOLOGIE	18
RÉFÉRENCES	23
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b>	<b>34</b>

**Capsules de gel liquide MAXIDOL®**  
Capsules de naproxène sodique

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
orale	capsules 220 mg	Une liste complète figure à la rubrique <i>Présentation, composition et conditionnement</i> de la présente monographie de produit.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Les capsules de gel liquide MAXIDOL® (naproxène sodique) sont indiquées pour réduire la fièvre et soulager la douleur.

- Les capsules de gel liquide ALEVE® soulagent la douleur musculaire.
- Les capsules de gel liquide ALEVE® soulagent le mal de dos.
- Les capsules de gel liquide ALEVE® soulagent le mal de tête.
- Les capsules de gel liquide ALEVE® soulagent la migraine.
- Les capsules de gel liquide ALEVE® soulagent la dysménorrhée (règles douloureuses).

**CONTRE-INDICATIONS**

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

- Patients qui ont déjà présenté une allergie au naproxène sodique.
- Patients qui présentent une hypersensibilité connue au principe actif, soit le naproxène (y compris le naproxène sodique) ou à un des excipients des capsules. Une liste complète figure à la rubrique *Présentation, composition et conditionnement* de la présente monographie de produit.
- Patients qui ont des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique causés l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS (soit syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. Les personnes qui souffrent des problèmes médicaux ci-dessus risquent de présenter une grave réaction, même s'ils ont déjà pris un AINS sans présenter de réaction indésirable.
- Patients qui présentent un ulcère gastro-duodéal en poussée évolutive ou qui ont des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie digestive active.
- Patients qui présentent une maladie intestinale inflammatoire.
- Patients qui présentent une insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie évolutive.

- Patients qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou une néphropathie qui s'aggrave (chez les personnes qui présentent une insuffisance rénale moins marquée, comme la prise d'AINS peut produire une dégradation de la fonction rénale, une surveillance s'impose).
- Femmes qui sont au troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de la parturition.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

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

### **Appareil cardiovasculaire**

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

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

### **Appareil digestif**

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

### **Sang**

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

### **Système nerveux**

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

### **Appareil respiratoire**

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

### **Peau**

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

### **Altération de la fertilité**

Le naproxène, comme tout médicament qui inhibe les cyclo-oxygénases/la synthèse des prostaglandines, peut altérer la fertilité et n'est pas recommandé chez les femmes qui essaient de concevoir. Chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir ou qui subissent des tests visant à cerner la cause de l'infertilité, il faut envisager l'abandon du traitement par le naproxène.

### **Populations particulières**

#### **Personnes âgées**

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

#### **Femmes enceintes**

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

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

#### **Femmes qui allaitent**

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

#### **Enfants (< 12 ans)**

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

### **Personnes qui suivent un régime hyposodé**

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

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

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

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

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

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

	<b>Naproxène sodique n = 4 623 (%)</b>	<b>Placebo n = 2 659 (%)</b>
<b>Appareil digestif</b>		
Dyspepsie	1,9 %	1,8 %
Nausées	4,4 %	4,8 %
Vomissements	1,8 %	2,4 %
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	2,0 %	2,1 %
Maux de tête	4,9 %	6,8 %
Somnolence	2,4 %	1,5 %

**Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques (< 1 % des sujets)**

**Appareil digestif**

Constipation

Diarrhée

**Autres**

Réactions allergiques

Œdème

Rash/prurit

## **Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation**

**Tableau 2 – Réactions indésirables au naproxène sodique en vente libre et/ou seulement au naproxène/naproxène sodique prescrit par un médecin (plus fortes doses et/ou traitement de plus longue durée) signalées depuis la commercialisation**

<b>Système immunitaire</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes
<b>Sang et système lymphatique</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Troubles hématopoïétiques (leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplastique, éosinophilie, anémie hémolytique)
<b>Psychiatrie</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Troubles psychiatriques
<b>Système nerveux</b>	Courantes ≥ 1 % à < 10 %	Étourdissements, maux de tête, sensation de tête légère
	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Endormissement, insomnie, somnolence
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Méningite à liquide clair, dysfonctionnement cognitif, convulsions
<b>Œil</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Trouble de la vue, opacité cornéenne, papillite, névrite optique rétrobulbaire, œdème papillaire
<b>Oreille et labyrinthe</b>	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Vertiges
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Surdité partielle, acouphène
<b>Cœur</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, œdème pulmonaire
<b>Système vasculaire</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Vasculite
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Dyspnée, asthme, pneumopathie à eosinophiles
<b>Appareil digestif</b>	Courantes ≥ 1 % � < 10 %	Dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac, douleur abdominale
	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Diarrhée, constipation, vomissements
	Rares ≥ 0,01 % � < 0,1 %	Ulcères gastro-duodénaux avec ou sans hémorragie ou perforation, hémorragie digestive, hématémèse, m�l�na
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Pancréatite, colite, ulcérations aphteuses, stomatite, œsophagite, ulcérations intestinales

<b>Sphère hépatobiliaire</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Hépatite, ictère
<b>Peau et tissu sous-cutané</b>	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Exanthème (rash), prurit, urticaire
	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Œdème de Quincke
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Alopécie (en général réversible), photosensibilité, porphyrie, érythème exsudatif polymorphe, nécrolyse épidermique, érythème noueux, éruption médicamenteuse fixe, lichen plan, réaction pustuleuse, éruptions cutanées, lupus érythémateux aigu disséminé, syndrome de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilisation, dont porphyrie cutanée tardive (« pseudoporphyrie ») ou épidermolyse bulleuse
<b>Rein et appareil urinaire</b>	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Altération de la fonction rénale
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Néphrite interstitielle, nécrose médullaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, néphropathie
<b>Grossesse</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Déclenchement du travail
<b>Troubles congénitaux</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Fermeture du canal artériel, cas isolé de fente orofaciale
<b>Appareil reproducteur et seins</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Stérilité féminine
<b>Troubles généraux</b>	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Œdème périphérique, surtout en présence d'hypertension ou d'insuffisance rénale, pyrexie
<b>Investigations</b>	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Augmentation de la créatininémie, anomalies des tests hépatiques

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

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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

### Interactions médicament-médicament

*Les interactions avec les médicaments du tableau 3 proviennent d'exposés de cas ou ont été observées au cours d'études sur les interactions médicamenteuses.*

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

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

AAS à faible dose :

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

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

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

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

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

Le naproxène peut atténuer l'inhibition irréversible produite par l'AAS. Les données pharmacodynamiques donnent à penser que l'utilisation concomitante (au cours de la même journée) de naproxène sodique pendant deux journées consécutives ou plus inhibe l'effet de l'AAS à faible dose sur l'activité plaquettaire. Cet effet peut durer plusieurs jours après l'arrêt du traitement par le naproxène sodique. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue. Le traitement par le naproxène, chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire accru, peut limiter l'effet de protection cardiovasculaire que procure l'AAS.

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

### **Interactions médicament-aliment**

L'absorption est retardée avec la prise d'un repas. Les concentrations maximales de naproxène ont été atteintes après 1,4 heure quand le médicament avait été pris à jeun et après 3,7 heures quand il avait été 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).

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

- Pour l'automédication, les capsules de gel liquide MAXIDOL<sup>®</sup> ne doivent pas être prises pendant plus de cinq jours contre la douleur et de trois jours contre la fièvre. Si la douleur ou la fièvre persiste, le patient doit consulter un médecin.
- La capsule doit être prise 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 ses symptômes changent, le patient doit consulter un médecin.
- Le patient doit respecter la posologie recommandée, sauf indication contraire d'un médecin.
- Les capsules de gel liquide MAXIDOL<sup>®</sup> sont aussi sûres pour l'estomac que Tylenol Extra Fort à 500 mg et Advil à 200 mg si le patient ne dépasse pas la dose quotidienne maximale et la durée du traitement recommandées.
- Les capsules de gel liquide MAXIDOL<sup>®</sup> sont un médicament en vente libre qui soulage la douleur pendant jusqu'à 12 heures après la prise d'une seule capsule.

### Dose recommandée et réglage de la posologie

**Personnes de 12 à 65 ans :** 1 capsule toutes les 8 à 12 heures. Chez les personnes de plus de 65 ans, 1 capsule toutes les 12 heures. Il ne faut pas prendre plus de 2 capsules par période de 24 heures. Le médicament doit être pris avec un grand verre d'eau.

**Enfants de moins de 12 ans :** ALEVE<sup>®</sup> 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 trop 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.

## ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

Le naproxène, comme tous les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), a un effet analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Les capsules de gel liquide MAXIDOL<sup>®</sup>

exercent leur 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.

### **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**

**Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du naproxène sodique chez des sujets en bonne santé**

<b>Dose unique</b>	<b>C<sub>max</sub></b> (µg/mL)	<b>t<sub>1/2</sub></b> (heures)	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b> (µg/mL.h)	<b>Clairance</b> (L/h)	<b>Volume de distribution (L)</b>
<b>220 mg</b>	35	18	546	0,4	10,0
<b>440 mg</b>	66	18	1021	0,4	10,6
<b>2 x 220 mg</b>	53	18,6	852	0,5	14,1

**Absorption :** Le naproxène sodique est rapidement dissout en sodium et en fines particules de naproxène dans le suc gastrique. La résorption gastro-intestinale du naproxène est rapide et totale. Une concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) 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 l'absorption des capsules de gel liquide MAXIDOL®. 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.

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

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

**Élimination :** Le naproxène et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins (> 95 %). La demi-vie d'élimination du naproxène est d'environ 14 heures. Il y a une étroite

corrélation entre la vitesse d'élimination et la vitesse de la baisse de la concentration plasmatique du médicament.

### **Populations 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 25 °C.

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a pas de directives particulières.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Une capsule de gel liquide MAXIDOL® contient 220 mg de naproxène sodique, dont 20 mg de sodium. Les excipients sont les suivants : acide lactique, bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, eau, gélatine, glycérine, hypromellose, mannitol, polyéthylèneglycol, povidone, propylèneglycol, sorbitan et sorbitol.

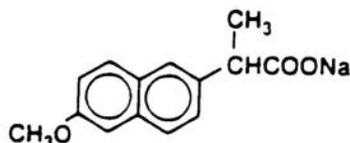
- Flacons en polyéthylène haute densité opaque contenant 30 capsules. Un flacon par boîte.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Naproxène sodique  
Nom chimique : Acide 6-méthoxy-méthyl-2-naphtalèneacétique (sel de sodium), (-)  
Formule et masse moléculaires : C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NaO<sub>3</sub>, 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.

### ESSAIS CLINIQUES

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

Tableau 5 : Résumé des données démographiques sur les patients des essais cliniques

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

## Données démographiques et plan des essais

Les sujets des essais sur l'extraction dentaire étaient jeunes et en bonne santé et devaient se faire extraire entre une et quatre molaires. Les sujets de l'essai sur l'arthrose du genou (AG) étaient des hommes et femmes de toute race ayant un bon état général de santé et dont la moyenne d'âge était de 72 ans. Le diagnostic était confirmé par les critères radiographiques standards applicables aux stades I à III de l'AG. Tous les patients présentaient des poussées épisodiques d'AG et une douleur au moins modérée.

## Résultats des essais

Étude	Critères d'évaluation	Valeurs et signification statistique pour le naproxène sodique (N), le médicament de comparaison (MC) et le placebo (P)					
		Naproxène sodique	MC	Placebo	N p/r MC	N p/r P	MC p/r P
<b>Kiersch, 1993</b>	Soulagement de la douleur pendant jusqu'à 12 heures (TOTPAR <sup>1</sup> )	21,3	17,8	6,0	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian du soulagement de la douleur	1 h	2 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian entre les prises	9,4 h	8,0 h	2 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Nouvelle prise du médicament	51 %	63 %	90 %	NS	< 0,001	< 0,001
<b>Fricke, 1993</b>	Soulagement de la douleur pendant jusqu'à 12 heures (TOTPAR <sup>1</sup> )	19,6	15,8	3,5	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian du soulagement de la douleur	0,7 h	0,7 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian entre les prises	7 h	6 h	1,1 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Nouvelle prise du médicament	64 %	78 %	95 %	(= 0,056)	< 0,001	< 0,001
<b>Kiersch, 1994</b>	Soulagement de la douleur pendant jusqu'à 12 heures (TOTPAR <sup>1</sup> )	19,1	8,3	5,7	< 0,001	< 0,001	NS
	Délai médian du soulagement de la douleur	2 h	2 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian entre les prises	9,9 h	3,1 h	2,0 h	< 0,001	< 0,001	NS
	Nouvelle prise du médicament	56 %	90 %	90 %	< 0,001	< 0,001	NS
<b>Schiff, 2004</b>	Atténuation des symptômes le 7 <sup>e</sup> jour :						
	• Douleur au repos	0,8	0,8	0,5	NS	< 0,05	NS
	• Douleur à la mobilisation passive	0,9	0,9	0,6	NS	< 0,05	NS
	• Douleur à la mise en charge	1,2	1,0	0,7	NS	(= 0,064)	NS
	• Raideur après le repos	0,9	0,9	0,4	NS	< 0,05	NS
	• Douleur le jour	1,0	1,0	0,4	NS	< 0,01	< 0,01
	• Douleur la nuit	1,0	0,8	0,5	NS	< 0,05	NS
• Temps de marche pour 50 pieds	2,3 s	1,9 s	1,0 s	NS	< 0,05	NS	

s = seconde(s)

h = heure(s)

NS : non significatif

Le modèle de douleur dentaire, soit le modèle d'extraction dentaire, est reconnu comme le modèle de choix pour déterminer l'efficacité analgésique, et les résultats peuvent s'appliquer à d'autres états douloureux pertinents pour les médicaments en vente libre. Les essais démontrent

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

que le naproxène sodique soulage rapidement et efficacement la douleur.

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

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

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

Les capsules de gel liquide MAXIDOL® sont dans l'ensemble un analgésique efficace qui convient à l'automédication de troubles courants.

### Étude clé de biodisponibilité relative

Une étude de biodisponibilité relative croisée portant sur une dose unique, soit deux comprimés de naproxène sodique à 220 mg et deux capsules de gel liquide MAXIDOL® à 220 mg, a été menée à jeun auprès de 26 volontaires en bonne santé des deux sexes. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus.

Naproxène (2 x 220 mg de naproxène sodique) <sup>a</sup> Selon des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Capsules de gel liquide MAXIDOL® à 220 mg	Comprimés de naproxène sodique à 220 mg <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> <sup>†</sup> (ng.hr/mL)	789 789,9 800 415,7 (16,7)	778 610,6 795 708,5 (21,4)	101,4	97,9 à 105,1
ASC <sub>I</sub> (ng.hr/mL)	838 635,9 851 570,5 (18,0)	835 610,5 854 934,0 (22,1)	100,4	97,9 à 103,0

Naproxène (2 x 220 mg de naproxène sodique) <sup>a</sup> Selon des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Capsules de gel liquide MAXIDOL <sup>®</sup> à 220 mg	Comprimés de naproxène sodique à 220 mg <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	52 342,3 53 378,26 (19,5)	57 339,3 57 818,3 (12,6)	91,3	86,3 à 96,5
t <sub>max</sub> <sup>é</sup> (h)	1,62, (72,8)	1,10 (55,0)		
t <sub>1/2</sub> <sup>é</sup> (h)	18,60 (14,0)	18,55 (17,9)		

\* Capsules de gel liquide MAXIDOL<sup>®</sup> (naproxène sodique) à 220 mg (capsules de gélatine molles remplies de liquide)

<sup>†</sup> Comprimés de naproxène sodique à 220 mg

<sup>é</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV [%]) seulement

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la rubrique *Action et Pharmacologie clinique*, ci-dessus

## TOXICOLOGIE

La DL<sub>50</sub> par voie orale du médicament 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 cancérogènes 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 ménéamique.

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 6 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 6 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 6 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 6 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 6 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 standards, 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 spermatogénèse.

### **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 9 fois plus sensibles aux effets ulcérigènes 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 témoignaient la baisse de la survie après 21 jours et des indices de lactation. Il n'y pas eu d'autres changements des paramètres examinés. Au cours d'une étude semblable chez des rats, des doses quotidiennes de 2, 10 ou 20 mg/kg ont été administrées à compter de 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au sevrage des petits. Autre qu'une réduction de la survie jusqu'au sevrage qui semblait attribuable aux soins médiocres des petits par les mères ayant reçu la plus forte dose, il n'y a pas eu de différences entre le groupe témoin et les groupes traités. Une

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

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

## 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.
- 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 dünn darm 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-steroider 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, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet.* 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 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.

Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med.* 1998 May 25;158(10):1108-12.

Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2001 Feb 19;110 Suppl 3A:20S-7S.

Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and

upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 24;160(14):2093-9.

Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol.* 2002 Feb;55(2):157-63.

Heymann WR, Lerman JS, Luftschein S. Naproxen-induced lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1984 Feb;10(2 Pt 1):299-301.

Hitchens, J.T., Goldstein, S., Sambuca, A. & Shemano, I., *Pharmacologist* 9:242 (1967).

Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med.* 1991 Jul;151(7):1309-13.

Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kaihonen PM, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med.* 1995 May 22;155(10):1049-54.

Hughes JA, Sudell W. Hemolytic anemia associated with naproxen. *Arthritis Rheum.* 1983 Aug;26(8):1054.

Hunt PJ, Gibbons SS. Naproxen induced thrombocytopenia: a case report. *N Z Med J.* 1995 Nov 24;108(1012):483-4.

Ivey KJ, Rooney PJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1989 Aug;3(2):393-409.

Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Goodwin TJ. Naproxen-associated vasculitis. *Postgrad Med J.* 1992 Sep;68(803):766-7.

Jain A, McMahon FG, Slattery JT, Levy G. Effect of naproxen on the steady-state serum concentration and anticoagulant activity of warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* 1979 Jan;25(1):61-6.

Jamali F, Stevens DR. Naproxen excretion in milk and its uptake by the infant. *Drug Intell Clin Pharm.* 1983 Dec;17(12):910-1.

Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 13;160(5):610-9.

Jiang HK, Chang DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. *Clin Rheumatol.* 1999;18(4):339-45.

Johnson AG, Seidemann P, Day RO. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994 Oct;32(10):509-32.

Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging.* 1998 Jan;12(1):17-27.

Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf.* 1997 Nov;17(5):277-89.

Julou L, Ducrot R, Fournel J, Ganter P, Populaire P, Durel J, Myon J, Pascal S, Pasquet J.

[Toxicologic study of methiazinic acid (16091 R.P)] *Arzneimittelforschung*. 1969 Aug;19(8):1207-14. French.

Kahn LH, Chen M, Eaton R. Over-the-counter naproxen sodium and esophageal injury. *Ann Intern Med*. 1997 Jun 15;126(12):1006.

Källén, B. 2003. Maternal Drug Use and Infant Cleft Lip/Palate With Special Reference to Corticoids. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*: 40,(6): 624–628.

Kiersch TA, Halladay SC, Hormel PC. A single-dose, double-blind comparison of naproxen sodium, acetaminophen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther*. 1994 May-Jun;16(3):394-404.

Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther*. 1993 Sep-Oct;15(5):845-54.

Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril*. 1987 May;47(5):773-7.

Klassen DK, Jane LH, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nicardipine. *Am J Hypertens*. 1995 Feb;8(2):146-53.

Kovacevic L, Bernstein J, Valentini RP, Imam A, Gupta N, Mattoo TK. Renal papillary necrosis induced by naproxen. *Pediatr Nephrol*. 2003 Aug;18(8):826-9.

Kulling PE, Backman EA, Skagius AS, Beckman EA. Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(2):173-7.

Levin GM, Grum C, Eisele G. Effect of over-the-counter dosages of naproxen sodium and acetaminophen on plasma lithium concentrations in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 1998 Jun;18(3):237-40.

Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Nessel L et al. Risk of Serious Upper Gastrointestinal Toxicity With Over-the-Counter Nonaspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2005 Dec;129(6):1865-1874.

Lewis RV. Severe asthma after naproxen. *Lancet*. 1987 May 30;1(8544):1270.

Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 16;327(7411):368.

Londino AV Jr, Wolf GL, Calabro JJ, Perrone SJ. Naproxen and pneumonitis. *JAMA*. 1984 Oct 12;252(14):1853.

Maerker JM, Harm A, Foeldvari I, Hoger PH. Naproxeninduzierte Pseudoporphyrie. *Hautarzt*. 2001;52:1026-1029.

Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Saf*. 1996 Jul;15(1):64-71.

McKinnon BJ, Lassen LF. Naproxen-associated sudden sensorineural hearing loss. *Mil Med*. 1998 Nov;163(11):792-3.

McMahon AD, Evans JM, MacDonald TM. Hypersensitivity reactions associated with exposure to

- naproxen and ibuprofen: a cohort study. *J Clin Epidemiol*. 2001 Dec;54(12):1271-4.
- McNeil P, MacKenzie I, Manoharan A. Naproxen-associated aplastic anaemia. *Med J Aust*. 1986 Jul 7;145(1):53-5.
- Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, Movig KL, van de Laar MA. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:365-71.
- Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Aug;39(8):880-2.
- Methotrexate Drugdex Micromex 2004
- Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2002;25(5):345-72.
- Mordes JP, Johnson MW, Soter NA. Possible naproxen-associated vasculitis. *Arch Intern Med*. 1980 Jul;140(7):985.
- Nadell J, Bruno J, Varady J, Segre EJ. Effect of naproxen and of aspirin on bleeding time and platelet aggregation. *J Clin Pharmacol*. 1974 Apr;14(4):176-82.
- Nicastro NJ. Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol*. 1989 Dec;21(12):447-50.
- Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb 3;322(7281):266-70.
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions--2. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 May 3;292(6529):1190-1.
- Nygaard N, Starkebaum G. Naproxen and agranulocytosis. *JAMA*. 1987 Apr 3;257(13):1732.
- Ogawa H, Kurashima K, Namura M, Kanaya H, Kawamura Y, Ohka T et al. Pulmonary infiltrates with eosinophilia due to naproxen. *Jpn J Med*. 1991 Jan-Feb;30(1):32-4.
- Oldenhof J, Hochberg M, Schiff M, Brune K. Effect of maximum OTC doses of naproxen sodium or acetaminophen on low-dose aspirin inhibition of serum thromboxane B2. *Curr.Med. Res. Opin*. 2010; 26 (6): 1497-1504
- Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(3):135-9.
- Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an under recognized public health problem. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):777-84.
- Pai S, Marinkovich MP. Epidermolysis bullosa: new and emerging trends. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(6):371-80.
- Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davi G, Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*. 1985;72:1177-84.

Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, Duque Oliart A, Ris Romeu J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1996 Nov 25;156(21):2433-9.

Perez-Gutthann S, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacotherapy.* 1999 Jul;19(7):854-9.

Petersen B, Brune K, Burkhard Hinz E. Naproxen sodium, for the treatment of mild to moderate pain: experience in medical and pharmaceutical practice. *DAZ.* 2002;18:271-275.

Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991 May 1;114(9):735-40.

Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol.* 1992 Feb;21(1):60-5.

Pullar T, Capell HA. Interaction between oral anti-coagulant drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a review. *Scott Med J.* 1983 Jan;28(1):42-7.

Ragheb M, Powell AL. Lithium interaction with sulindac and naproxen. *J Clin Psychopharmacol.* 1986 Jun;6(3):150-4.

Ravi S, Keat AC, Keat EC. Colitis caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J.* 1986 Aug;62(730):773-6.

Renschler H, Schaeffer A, Tholan H, Voegtli J. [Genesis of interstitial nephritis.] *Schweiz Med Wochenschr.* 1956 Sep 1;86(35):978-81.

Roe RL, Ellis DJ, Bruno JJ. Effect of naproxen on platelet function in male and female subjects. *Clin Res.* 1980;28:322a.

Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1600-7.

Runkel R, Chaplin M, Boost G, Segre E, Forchielli E. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. *J Pharm Sci.* 1972 May;61(5):703-8.

Runkel R, Chaplin MD, Sevelius H, Ortega E, Segre E. Pharmacokinetics of naproxen overdoses. *Clin Pharmacol Ther.* 1976 Sep;20(3):269-77.

Runkel R, Mroszczak E, Chaplin M, Sevelius H, Segre E. Naproxen-probenecid interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1978 Dec;24(6):706-13.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001 Jan 4;344(1):3-10.

Saker BM, Kincaid-Smith P. Papillary necrosis in experimental analgesic nephropathy. *Br Med J.* 1969 Jan 18;1(5637):161-2.

Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol.* 1995 Mar;35(3):209-19.

- Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2000;19(3):242-4.
- Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004 Jul;31(7):1373-83.
- Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug Interactions. *Drugs*. 2002;62(10):1481-502.
- Seaton RA, France AJ. Recurrent aseptic meningitis following non-steroidal anti-inflammatory drugs--a reminder. *Postgrad Med J*. 1999 Dec;75(890):771-2.
- Segre EJ. Naproxen sodium (Anaprox): pharmacology, pharmacokinetics and drug interactions. *J Reprod Med*. 1980 Oct;25(4 Suppl):222-5.
- Sevelius H, Runkel R, Segre E, Bloomfield SS. Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Sep;10(3):259-63.
- Sheehan NJ. Pulmonary infiltrates and eosinophilia associated with naproxen. *Br J Rheumatol*. 1985 Aug;24(3):302-3.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*. 1993 Jul 26;153(14):1665-70.
- Simon LS, Basch CM, Young DY, Robinson DR. Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. *Br J Rheumatol*. 1992 Mar;31(3):163-8.
- Singh RR, Malaviya AN, Pandey JN, Guleria JS. Fatal interaction between methotrexate and naproxen. *Lancet*. 1986 Jun 14;1(8494):1390.
- Slattery JT, Levy G, Jain A, McMahon FG. Effect of naproxen on the kinetics of elimination and anticoagulant activity of a single dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 Jan;25(1):51-60.
- Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol*. 1996 May;35(5):458-62.
- Spence JD. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the blood-pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine. *J Hypertens*. 1996 Jan;14(1):145.
- Stewart CF, Fleming RA, Arkin CR, Evans WE. Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 1990 Apr;47(4):540-6.
- Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf*. 2002;25(8):545-51.
- Strom BL, Schinnar R, Bilker WB, Feldman H, Farrar JT, Carson JL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med*. 1997 Dec 8-22;157(22):2626-31.
- Sylvia LM, Forlenza SW, Brocavich JM. Aseptic meningitis associated with naproxen. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988 May;22(5):399-401.

- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G, Pieton R. Asthmatic attacks induced in aspirin-sensitive patients by diclofenac and naproxen. *Br Med J*. 1977 Jul 23;2(6081):231-2.
- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 1977 Nov;60(5):276-84.
- Szmyd L Jr, Perry HD. Keratopathy associated with the use of naproxen. *Am J Ophthalmol*. 1985 May 15;99(5):598.
- Todd PA, Clissold SP. Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs*. 1990 Jul;40(1):91-137.
- Tomlinson RV, Ringold HJ. Relationship between inhibition of prostaglandin synthesis and drug efficacy: support for the current theory on mode of action of aspirin-like drugs. *Biochem Biophys Res Commun*. 1972 Jan 31;46(2):552-9.
- Trechot P, Gillet P, Gay G, Hanesse B, Netter P, Castot A, Larrey D. Incidence of hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Ann Rheum Dis*. 1996 Dec;55(12):936.
- Vale JA, Meredith TJ. Acute poisoning due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical features and management. *Med Toxicol*. 1986 Jan-Feb;1(1):12-31.
- van Puijenbroek EP, Egberts AC, Heerdink ER, Leufkens HG. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Dec;56(9-10):733-8.
- van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboom RH, Leufkens HG. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother*. 2002 Jan;36(1):24-9.
- Veal GJ, Back DJ. Metabolism of Zidovudine. *Gen Pharmacol*. 1995 Nov;26(7):1469-75.
- Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 1997 Feb;40(2):201-8.
- Weber SS, Bankhurst AD, Mroszczak E, Ding TL. Effect of Mylanta on naproxen bioavailability. *Ther Drug Monit*. 1981;3(1):75-83.
- Weitz JI. Blood Coagulations and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Lawrence L Brunton. 12th ed. McGraw Hill. New York. 2011.
- Weksler BB, Lehany AM. Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. *DICP*. 1991 Nov;25(11):1183-4.
- Whiting B, Williams RL, Lorenzi M, Varady JC, Robins DS. Effect of naproxen on glucose metabolism and tolbutamide kinetics and dynamics in maturity onset diabetics. *Br J Clin Pharmacol*. 1981 Mar;11(3):295-302.
- Winder CV, Welford M, Wax J, Kaump DH. Pharmacologic and toxicologic studies of m-(1-methyl-3-propyl-3-pyrrolidinyl)phenol (CI-572), an analgetic and antitussive agent. *J Pharmacol Exp Ther*. 1966 Oct;154(1):161-75.
- Woodard, G., Post, K.F., Cockerell, K.O. & Cronin, M.T.I., *Toxic. Appl. Pharmacol*. 7:503 (1965).

Wright MS. Drug-induced hemolytic anemias: increasing complications to therapeutic interventions.  
Clin Lab Sci. 1999 Mar-Apr;12(2):115-8.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Capsules de gel liquide MAXIDOL® (capsules de naproxène sodique, 220 mg)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada des capsules de gel liquide MAXIDOL® et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur les capsules de gel liquide MAXIDOL®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Emploi du médicament

Vous pouvez faire confiance aux capsules de gel liquide MAXIDOL® pour soulager rapidement et efficacement la douleur comme celle la douleur musculaire, le mal de dos, les douleurs légères, le mal de tête, la migraine et les règles douloureuses. Les études cliniques montrent que l'effet des capsules de gel liquide MAXIDOL® est durable, soit de jusqu'à 12 heures.

##### Effet du médicament

Les capsules de gel liquide MAXIDOL® soulagent la douleur et réduisent la fièvre. Elles agissent tant au foyer de la douleur que dans le système nerveux central. Elles agissent rapidement et traitent la douleur là où elle commence.

##### Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas les capsules de gel liquide MAXIDOL® si :

- vous êtes allergique au naproxène, au naproxène sodique ou à tout ingrédient de la préparation
- vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres salicylés ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- vous avez un ulcère gastro-duodéal en poussée évolutive, des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie digestive active
- vous avez une maladie inflammatoire de l'intestinale
- vous avez une maladie du foie (évolutive ou grave)
- vous avez une maladie du rein (grave ou qui s'aggrave)
- vous êtes au troisième trimestre de la grossesse.

##### Ingrédient médicinal

Naproxène sodique, 220 mg

##### Ingrédients non médicinaux importants

Acide lactique, bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, eau, gélatine, glycérine, hypromellose, mannitol, polyéthylène glycol, povidone, propylène glycol, sorbitan et sorbitol.

##### Forme posologique

Capsule à 220 mg

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**AVANT de prendre les capsules de gel liquide MAXIDOL®, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous présentez ou avez déjà présenté :**

- un asthme ou une maladie pulmonaire semblable
- des polypes nasaux
- des démangeaisons de la peau et une urticaire
- une maladie gastro-intestinale
- une hypertension
- un trouble de la coagulation sanguine
- une maladie du cœur/une insuffisance cardiaque
- toute autre maladie grave

**OU si vous êtes une femme qui :**

- essaie de concevoir
- est au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse
- allaite.

#### 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 entraver les effets protecteurs de l'AAS.**

**AVANT de prendre les capsules de gel liquide MAXIDOL®, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous prenez un autre médicament, surtout les suivants :**

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

La prise des capsules de gel liquide MAXIDOL® avec un repas peut en retarder légèrement l'absorption.

#### UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

##### Dose habituelle

Personnes de 12 à 65 ans : 1 capsule toutes les 8 à 12 heures.  
Personnes de plus de 65 ans : 1 capsule toutes les 12 heures. Ne prenez pas plus de 2 capsules par période de 24 heures. Prenez le médicament avec un grand verre d'eau. Si la fièvre dure plus de 3 jours, si la douleur dure plus de 5 jours ou si vos symptômes changent, consultez un médecin.

**Surdosage**

En cas de surdosage, communiquer immédiatement avec un centre antipoison ou un médecin, même s'il n'y a aucun symptôme.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, les capsules de gel liquide **MAXIDOL**<sup>®</sup> peuvent parfois avoir des effets secondaires indésirables. Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de brûlures d'estomac, nausées, vomissements, tintement ou bourdonnement d'oreilles, ballonnement, diarrhée ou constipation.

*Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par les capsules de gel liquide **MAXIDOL**<sup>®</sup>, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.*

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE**

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

Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de selles noires, de douleur abdominale grave, 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 et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

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

Conservez entre 20 et 25 °C.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS**

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*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 : 21 mai 2021

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

Bayer Inc., Mississauga (Ontario) L4W 5R6

© 2021, Bayer Inc.

**Bayer**