ANSM - Mis à jour le : 20/09/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Naproxène sodique anhydre..... 275,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : un comprimé contient 25 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti- inflammatoires actuellement disponibles.

- traitement symptomatique au long cours :
  - o des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
  - o de certaines arthroses invalidantes et douloureuses;
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des:
  - o rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
  - o arthroses,
  - o lombalgies,
  - o radiculalgies,
  - o affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur;

- traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie. Dans cette indication, les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu.

- dysménorrhées après recherche étiologique.

Elles sont limitées, chez l'enfant à partir de 25 kg (soit environ 8 ans), à la polyarthrite chronique juvénile.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

- Sujets âgés :

- une surveillance clinique et biologique est recommandée, en cas de posologie élevée. Une étude a montré que, chez les personnes âgées, la concentration plasmatique en ion naproxène libre est doublée bien que la concentration plasmatique totale soit inchangée.

- une réduction de la posologie doit être envisagée en cas de diminution de l'élimination rénale.

Adulte :

- Rhumatologie, gynécologie :

  - Traitement d'attaque : 4 comprimés à 275 mg, soit 1100 mg par jour.

  - Traitement d'entretien : 2 comprimés à 275 mg, soit 550 mg par jour.

- Stomatologie : 1 à 4 comprimés par jour, soit 275 mg à 1100 mg par 24 heures.

Enfant (à partir de 25 kg) :

- Polyarthrite chronique juvénile : la posologie moyenne est de 10 mg/kg par jour.

Fréquence d'administration :

La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, de préférence au moment des repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique,
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- enfant de moins de 25 kg, soit environ de moins de 8 ans (en raison du caractère inadapté du dosage unitaire),
- grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale
APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé expose à un risque de mort fœtale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).
Effets chez l'enfant à naitre
APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. (Voir rubrique 4.6).
APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).
En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

Mises en garde

L'utilisation concomitante d'APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de Ia cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébro- vasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

Sujet âgé

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves. Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que ces données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1000 mg par jour) est associée à un risque moindre, le risque ne peut être totalement exclu.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par naproxène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Si le patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson, ou une nécrolyse épidermique toxique ou un DRESS lors de l’utilisation d’APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé, le traitement par APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être repris et doit être définitivement arrêté.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Comme le naproxène et ses métabolites sont éliminés en grande partie (95 pour cent) dans les urines par filtration glomérulaire, le naproxène doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée ; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses

les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients.

Rétention hydrosodée

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie

- Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).

- Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Précautions d'emploi

Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé ; en effet :

- le naproxène pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection,

- le naproxène pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Le naproxène entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire et un allongement du temps de saignement :

- ceci doit être pris en compte lors de la détermination du temps de saignement;

- les patients présentant des troubles de la coagulation ou traités par des médicaments interférant avec l'hémostase, doivent être surveillés avec attention en cas d'administration de naproxène.

De rares cas d'effets indésirables ophtalmologiques ayant été rapportés, il est recommandé de pratiquer, si le médecin le juge nécessaire, un examen ophtalmologique chez les patients qui développent sous naproxène des troubles de la vision.

Au cours d'un traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la numération et la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

Le naproxène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

Ce médicament contient 25 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 1,25 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Le naproxène existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

Associations déconseillées

- **Autres AINS**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou 3 g par jour)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Anticoagulants oraux**

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme Ia warfarine (voir rubrique 4.4).

- Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

- **Acide acétylsalicylique**

Les données pharmacodynamiques cliniques suggèrent que la prise de naproxène inhibe l’effet de l’acide acétylsalicylique sur l’activité plaquettaire. Cette inhibition peut persister pendant plusieurs jours après l’arrêt du naproxène. La pertinence clinique de cette interaction reste inconnue.

- **Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)**

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

- **Lithium**

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).
Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

- **Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

- **Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min)**

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Ciclosporine, tacrolimus**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

- **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.
Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

- **Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)**

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

- **Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

- **Anti-agrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses préventives) Augmentation du risque hémorragique.

Bêta-bloquants (sauf esmolol)

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

- **Déférasirox**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de **APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé**, même ponctuelle, est **contre-indiquée**. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du fœtus et/ou du nouveau-né.
Sauf nécessité absolue, **APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être prescrit** chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
En cas de prise à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du fœtus pourrait s'avérer nécessaire.
En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé doit être interrompu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1er trimestre de grossesse est associé à une augmentation du risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire fœtale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1er trimestre. Le

risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-fœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque d'atteinte fonctionnelle rénale :

- *In utero* (mise en route de la diurèse fœtale): un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.

- *A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.*

- A partir de la 20ème semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque de **constriction du canal artériel** (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24ème semaine d'aménorrhée :

Le risque de **toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

Allaitement

Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence et de troubles visuels.

4.8. Effets indésirables

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux

- Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de météorisme abdominal, de dyspepsie, diarrhée, constipation, stomatites ulcéreuses.

- Ont été exceptionnellement observés : ulcères, hémorragies et/ou perforations gastro-intestinales. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.

- Quelques cas isolés d'œsophagites, colites et pancréatites ont également été rapportés.

Réactions d'hypersensibilité

- Dermatologique : rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.

- Respiratoire : asthme. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

- Générales : œdème de Quincke, vascularite, réactions anaphylactoïdes aux composants.

Réactions cutanées

- Prurit, perte de cheveux, réactions de photosensibilité incluant de rares cas de

- « pseudoporphyries » ont été observées.

- Purpura, érythème polyphorme, érythème pigmenté fixe, érythème noueux et lichen plan ont été rarement signalés.

- Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Jonhson, la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Effets sur le système nerveux central

- Ont été surtout rapportés : céphalées, vertiges, somnolence.

- Ont également été rapportés : insomnies, difficultés de concentration, troubles de l'idéation, méningites aseptiques.

Manifestations rénales

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie avec possibilité d'œdèmes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA: des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets ophtalmiques

- Troubles visuels, exceptionnellement papillite, névrite optique rétrobulbaire et œdème papillaire.

Effets sur l'appareil auditif

- Troubles de l'audition, en particulier acouphènes.

Effets cardiovasculaires

- Ont été rapportés des œdèmes périphériques modérés, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'hypertension.

Manifestations hématologiques

- Leucopénie (principalement granulocytopénie), thrombocytopénie, aplasie médullaire et anémie hémolytique.

Manifestations hépatiques

- Quelques cas de modifications transitoires et réversibles des paramètres biologiques hépatiques, ictère, exceptionnellement hépatite sévère (dont un cas d'évolution fatale) ont été signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

- Signes cliniques d'un surdosage : somnolence, vertiges, désorientation, brûlures d'estomac, indigestion, nausées ou vomissements, apnée.

- Signes biologiques de surdosage : altération des fonctions hépatique et rénale, hypoprothrombinémie, acidose métabolique.

- Conduite à tenir :
  - transfert immédiat en milieu hospitalier;
  - évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique;
  - charbon activé pour diminuer l'absorption du naproxène;
  - traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIEN, code ATC : M01AE02.

Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide aryl-carboxylique appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :

- anti-inflammatoire,
- antalgique,
- antipyrétique,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption est rapide et complète. La concentration plasmatique maximale est de 77,4 µg/ml après administration d'un comprimé à 275 mg. Le maximum du taux plasmatique est atteint en moins d'une heure après administration.

A des doses supérieures à 500 mg, l'élévation plasmatique du naproxène n'est pas proportionnelle à la dose ingérée.

Distribution

La fixation sur les protéines plasmatiques est d'environ 99 pour cent.

Biotransformation

Le naproxène est essentiellement métabolisé par le foie sous forme de déméthyl-naproxène.

Élimination

L'élimination se fait, sous forme inchangée ou conjuguée, essentiellement par les urines :

- 70 pour cent sous forme de naproxène.
- 28 pour cent sous la forme déméthylée.

La clairance plasmatique du naproxène est d'environ 0,13 ml/min/kg. La demi-vie plasmatique est de 13 heures.

Variations physio-pathologiques :

Sujet âgé, insuffisant rénal : voir rubrique 4.4.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, povidone, talc, stéarate de magnésium, eau purifiée, OPADRY bleu YS-1- 4215 (laque d'indigotine, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 8000).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à la température ambiante (entre 10 et 25°C) et à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 20, 30, 60 et 100 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ATNAHS PHARMA NETHERLANDS B.V.
COPENHAGEN TOWERS
ØRESTADS BOULEVARD 108, 5.TV
DK-2300 KØBENHAVN S
DANEMARK

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 325 343 4 0 : 10 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/Aluminium).
- 34009 325 002 2 2 : 20 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/Aluminium).
- 34009 325 003 9 0 : 30 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/Aluminium).
- 34009 325 004 5 1 : 60 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/Aluminium).
- 34009 325 005 1 2 : 100 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II