ANSM - Mis à jour le : 16/09/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NAPROSYNE 500 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Naproxène (DCI) 500 mg par comprimé.

Excipients à effets notoire : ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

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.

Elles sont limitées, chez l'adulte (à partir de 15 ans), au :

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

- dysménorrhées après recherche étiologique.

Il s'agit d'une thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques ; les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant doivent être évalués par rapport au bénéfice attendu.

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

- traitement d'attaque : 2 comprimés à 500 mg, soit 1000 mg par jour.

- traitement d'entretien : 1 comprimé à 500 mg, soit 500 mg par jour.

Mode d'administration

Voie orale
Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, au cours des repas.

Fréquence d'administration

La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises.

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 (voir rubrique 4.4).

- 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 15 ans.

- 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
NAPROSYNE 500 mg, comprimé 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
NAPROSYNE 500 mg, comprimé 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).
NAPROSYNE 500 mg, comprimé 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), NAPROSYNE 500 mg, comprimé ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

Mises en garde

L'utilisation concomitante de NAPROSYNE 500 mg, comprimé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la 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 NAPROSYNE 500 mg, comprimé, 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'évènement 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 (SJS), 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.

Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peut mettre en jeu le pronostic vital ou être fatales, a été rapportée en association avec l'utilisation d'un traitement par AINS.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés de près pour les réactions cutanées. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le naproxène doit être immédiatement retirée et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

Les patients semblent être les plus exposés à ces réactions au début du traitement, l'apparition de la réaction se produisant dans la majorité des cas au cours des deux premiers mois de traitement. Le naproxène doit être interrompue à la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Si le patient a développé une réaction grave telle que SJS, TEN ou DRESS avec l'utilisation du naproxène, le traitement par le naproxène ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

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 ; il est recommandé de contrôler la créatininémie et de surveiller le niveau d’hydratation du patient tout au long du traitement. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients.

L’hémodialyse ne permet pas de diminuer la concentration plasmatique en naproxène en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques.

Rétention hydro-sodée

Rétention hydro-sodée 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 hyperkaliémants (voir rubrique 4.5).

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

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) (voir rubrique 4.5).

Effets hépatiques

Comme avec d'autres AINS, des élévations d'un ou plusieurs tests de la fonction hépatique peuvent survenir. Ces perturbations du bilan hépatique semblent être le résultat d'une hypersensibilité plutôt que d'une toxicité directe. De sévères réactions hépatiques incluant une jaunisse et des hépatites (certains cas d'hépatite ont été fatals) ont été rapportées avec le naproxène sodique, comme avec d'autres AINS. Une réactivité croisée a été rapportée.

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 étroitement surveillés. Les patients à haut risque de saignement ou sous traitement anticoagulant (par exemple avec les dérivés du dicoumarol) peuvent présenter un risque accru de saignement en cas de coadministration avec le naproxène.

De rares cas d'effets indésirables ophtalmologiques ayant été rapportées, 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.

En cas de prise de corticoïdes, la dose de corticoïdes doit être diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt complet et le patient doit être étroitement surveillé pour détecter tout éventuel signe d'effet indésirable.

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 (voir rubrique 4.6).

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium ».

Interaction avec des tests de laboratoire

Il est suggéré d'interrompre temporairement le traitement par Naprosyne 48 heures avant la réalisation des tests de la fonction surrénalienne, le naproxène pouvant interférer artificiellement avec certains tests des stéroïdes 17-cétogènes. De même, Naprosyne peut interférer avec certains dosages de l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) urinaire.

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 moléculaires 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 acétylsalicyclique 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 la warfarine (voir rubrique 4.4).

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

+ 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.

Les données de pharmacodynamique clinique suggèrent que la prise de naproxène, sur une période de plus d’un jour, 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. Le traitement par naproxène chez les patients à haut risque cardiovasculaire pourrait limiter l’effet protecteur cardiovasculaire de l’acide

acétylsalicylique.

+ 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 moléculaires et apparentés (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.

+ Probénécide

Une prudence est requise en cas d'administration concomitante avec du probénécide, des augmentations des concentrations plasmatiques de naproxène et de sa demi-vie ayant été rapportées avec cette association.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de NAPROSYNE 500 mg, comprimé, 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, **NAPROSYNE 500 mg, comprimé 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 NAPROSYNE 500 mg, comprimé 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'évènement 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**. Une inflammation, une hémorragie (parfois fatale, en particulier chez le sujet âgé, une ulcération, une perforation et une obstruction du tractus gastro-intestinal haut et bas peuvent survenir (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées 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.

Affections gastro-intestinales

- 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.

- 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.

Infections et infestations

- Méningites aseptiques

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Leucopénie (principalement granulocytopénie), thrombocytopénie, anémies aplasiques et hémolytiques.

Affections du système immunitaire

- Réactions anaphylactoïdes aux composants

- Générales : œdème de Quincke

Affections du métabolisme et de la nutrition

- Hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Affections psychiatriques

- Insomnies, troubles de l'idéation, dépression.

Affections du système nerveux

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

- Ont également été rapportés : difficultés de concentration, névrite optique rétrobulbaire, convulsions, dysfonctionnement cognitif.

Affections oculaires

- Troubles visuels, exceptionnellement papillite, œdème papillaire et opacité cornéenne.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Troubles de l'audition, déficience auditive, acouphènes.

Affections cardiaques

- Une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive, palpitations.

Affections vasculaires

- Hypertension, vascularite

- Des œdèmes périphériques modérés, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Pneumonies à éosinophiles.

- 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).

- Dyspnée, œdème pulmonaire.

Affections hépatobiliaires

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit, sudation, ecchymoses.

- Prurit, perte de cheveux, réactions de photosensibilité incluant de rares cas de pseudoporphyries ont été observées.

- Purpura, érythème polymorphe, éruption fixe d'origine médicamenteuse, érythème noueux et lichen plan ont été rarement signalés.

• Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Autres effets indésirables cutanés (très rarement rapportés) : réaction pustuleuse, réaction de photosensibilité, épidermolyse bulleuse, lupus érythémateux disséminé et œdème angioneurotique

- Fréquence : indéterminée - Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4)

En cas de fragilité cutanée, de formation de cloques ou de tout autre symptôme évocateur d'une pseudoporphyrie, le traitement par naproxène doit être immédiatement interrompu et le patient surveillé.

Affections musculo-squelettiques

- Myalgies, faiblesse musculaire

Affections du rein et des voies urinaires

• Rétention hydrosodée 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.

• Hématurie

Affections des organes de reproduction et du sein

• Infertilité féminine (voir rubrique 4.6)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

• Œdème, soif, frissons/fièvre, malaise

Investigations

• Anomalie des tests de la fonction hépatique, élévation de la créatinine sérique

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 : somnolence, vertiges, désorientation, brûlure d'estomac, indigestion, nausées ou vomissements, apnée.

Signes biologiques : 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, Antirhumatismal non stéroïdien (M : Muscle et Squelette), 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 :

- activité 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 complète. La concentration plasmatique maximale est d'environ 70 µg/ml pour une dose de 500 mg de naproxène. Elle est atteinte environ 5 heures après administration.

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

Distribution

La demi-vie plasmatique est d'environ 15 heures.

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

Élimination

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

- 70 % sous forme de naproxène
- 28 % sous une forme déméthylée.

Variations physiopathologiques : Sujet âgé (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Polyvidone excipient, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique (type A).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10x1, 12x1, 15x1, 16x1 ou 20x1 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
10, 12, 15, 16 ou 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRES GRUNENTHAL
TOUR PACIFIC
11-13 COURS VALMY
92800 PUTEAUX

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

- 350 241-7 ou 34009 350 241 7 6: 10x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium).

- 323 809-6 ou 34009 323 809 6 1: 12x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium).

- 323 810-4 ou 34009 323 810 4 3: 15x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium).

- 331 389-2 ou 34009 331 389 2 9 : 16x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium).

- 323 811-0 ou 34009 323 811 0 4: 20x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium).

- 34009 302 965 5 4: 10 comprimés sous plaquettes (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