

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Naproxen Krka 550 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 550 mg de naproxène sodique, équivalant à 500 mg de naproxène.

Excipient à effet notoire:

- sodium 2,17 mmol (50 mg) par comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Les comprimés sont ovales, légèrement biconvexes, comprimés pelliculés bleus d'un côté. Dimension: 18 x 8 mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Naproxen Krka est utilisé pour:

- le traitement de la douleur légère à modérée,
- le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde, de l'ostéoarthrite, des crises de goutte aiguës et de la spondylarthrite ankylosante,
- soulagement des symptômes de dysménorrhée primaire,
- le traitement symptomatique des migraines aiguës,
- traitement symptomatique de la ménorragie primaire et secondaire associée à l'insertion de DIU.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.4).

#### Adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus

La dose quotidienne habituelle pour le soulagement de la douleur varie de 550 mg à 1100 mg de naproxène sodique. La dose initiale recommandée est de 550 mg, suivie de 275 mg toutes les 6 à 8 heures, selon la gravité du processus. Lorsqu'elle est administrée pendant des périodes prolongées, la dose doit être ajustée en fonction de la réponse clinique du patient.

*La polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la spondylarthrite ankylosante*

|                    |            |              |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 2 of 15 |
|--------------------|------------|--------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

La dose quotidienne recommandée est de 1100 mg de naproxène sodique, divisée en une dose le matin et le soir. Alternativement, une dose quotidienne unique de 550 à 1100 mg de naproxène sodique peut être prise le matin ou le soir.

#### *Les crises aiguës de goutte*

La dose initiale recommandée est de 825 mg de naproxène sodique, suivie de 275 mg de naproxène sodique toutes les 8 heures jusqu'à ce que l'attaque diminue.

#### *Dysménorrhée*

La dose initiale recommandée est de 550 mg de naproxène sodique en dose unique, suivie de 275 mg de naproxène sodique toutes les 6 à 8 heures si nécessaire.

#### *Migraines*

La dose initiale recommandée est de 825 mg de naproxène sodique en dose unique dès les premiers symptômes, suivis de 275 mg de naproxène sodique après une demi-heure.

#### *Ménorragie*

La dose quotidienne recommandée le premier jour est de 825 à 1375 mg de naproxène sodique, divisée en deux doses, suivies d'une dose quotidienne de 550 à 1100 mg de naproxène sodique pendant une période maximale de quatre jours.

### Populations spéciales

#### *Personnes âgées*

La dose doit être réduite chez les patients âgés (voir rubrique 4.4) et la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée, la dose doit être réduite (voir rubrique 4.4) et la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.

Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine initiale est inférieure à 30 ml / min, car une accumulation de métabolites du naproxène a été observée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère et des patients dialysés (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Les comprimés de Naproxen Krka ne sont pas recommandés chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans.

### Méthode d'administration

Ce médicament est administré par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu de liquide et de préférence pendant ou après les repas.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents de bronchospasme, d'asthme, de rhinite ou d'urticaire associés à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Actif ou antécédents d'ulcère peptique récidivant/hémorragie (deux ou plusieurs épisodes distincts d'ulcération ou de saignement prouvés).

|                    |            |              |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 3 of 15 |
|--------------------|------------|--------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Antécédents de saignement ou de perforation gastro-intestinaux liés à un traitement antérieur par AINS.

Insuffisance cardiaque sévère

Le dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

Il ne doit pas être administré aux patients atteints de colite ulcéreuse.

Il ne doit pas être administré aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Il ne doit pas être administré aux patients qui prennent d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Population pédiatrique

Les comprimés de Naproxen Krka ne sont pas recommandés chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans. Il n'y a pas de données sur la sécurité et l'efficacité du naproxène sodique chez les enfants de moins de 2 ans.

##### Effets gastro-intestinaux

Saignement gastro-intestinal (GI), ulcération et perforation.

Des saignements gastro-intestinaux, des ulcérations ou des perforations, qui peuvent être mortels, ont été rapportés avec tous les AINS à n'importe quel moment du traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation est plus élevé avec l'augmentation des doses d'AINS, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) et chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement à la dose la plus faible disponible. Une thérapie combinée avec des agents protecteurs (par exemple le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée chez ces patients, ainsi que chez les patients nécessitant une faible dose d'aspirine ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir section 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier lorsqu'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier un saignement gastro-intestinal), en particulier dans les stades initiaux du traitement.

Des précautions doivent être prises chez les patients recevant des médicaments concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, tels que les corticoïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires (voir rubrique 4.5).

Lorsque l'hémorragie gastro-intestinale ou l'ulcération survient chez des patients recevant du Naproxen Krka, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence aux patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) car leur état peut être aggravé (voir rubrique 4.8 - effets indésirables).

##### Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

La prudence est requise chez les patients ayant des antécédents d'hypertension et / ou d'insuffisance cardiaque, car une rétention d'eau et un œdème ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Les essais cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en

|                    |            |              |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 4 of 15 |
|--------------------|------------|--------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

particulier à des doses élevées et dans le traitement à long terme) peut être associée à un faible risque accru d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que les données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1000 mg par jour) peut être associée à un risque plus faible, certains risques ne peuvent être exclus.

Par conséquent, les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive, de cardiopathie coronarienne établie, de maladie artérielle périphérique et/ou de maladie cérébrovasculaire ne doivent recevoir un traitement par Naproxen Krka que si le médecin juge que le rapport bénéfice/risque est favorable. Cette même évaluation doit être effectuée avant de commencer un traitement à long terme chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire connus (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme).

#### Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, dont certaines mettent la vie en danger ou mortelles, y compris une dermatite exfoliatrice, un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (TEN) et de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été signalées très rarement en association avec l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8). Les patients semblent présenter le risque le plus élevé de ces réactions au début du traitement, le début de la réaction se produisant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Naproxen Krka devrait être interrompu immédiatement dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions de la muqueuse 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 de Naproxen Krka, le traitement par Naproxen Krka ne doit pas être repris et doit être définitivement arrêté.

#### Personnes âgées

Les personnes âgées ont une fréquence accrue de réactions indésirables aux AINS, en particulier des saignements gastro-intestinaux et des perforations qui peuvent être fatales. La clairance diminue avec l'âge. Par conséquent, dans ce groupe de patients, il est approprié de réduire la dose à la limite inférieure de la gamme posologique recommandée (voir rubrique 4.2).

#### Réactions anaphylactiques

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les personnes sensibles. Des réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes) peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'hypersensibilité ou d'exposition à l'acide acétylsalicylique, à d'autres AINS ou à des produits dont les ingrédients comprennent le naproxène. Ils peuvent également survenir chez des patients ayant des antécédents d'angio-œdème, de réactivité bronchospastique (par exemple, d'asthme), de rhinite ou de polypes nasaux. Ces réactions peuvent être mortelles.

Bronchospasme peut être déclenché chez les patients ayant des antécédents de cette maladie ou chez les patients souffrant d'asthme, une maladie allergique ou une hypersensibilité à l'aspirine.

#### Effets rénaux

Des cas de fonction rénale anormale, d'insuffisance rénale, de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie, de nécrose papillaire et parfois de syndrome néphrotique ont été rapportés en association avec le naproxène (voir rubrique 4.8).

Comme les autres AINS, Naproxen Krka doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal ou des antécédents de maladie rénale, car il inhibe la synthèse des prostaglandines. De même, il faut faire preuve de prudence dans les troubles qui provoquent une diminution du volume sanguin et / ou du débit sanguin rénal dans lequel les prostaglandines rénales aident à maintenir la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration de Naproxen Krka ou d'autres AINS peut entraîner une réduction dose-dépendante de la synthèse des prostaglandines rénales.

|                    |            |              |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 5 of 15 |
|--------------------|------------|--------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

et ainsi déclencher une décompensation ou une insuffisance rénale manifeste. Les patients présentant un risque plus élevé de subir cette réaction sont ceux présentant une insuffisance rénale, une hypovolémie, une insuffisance cardiaque, une insuffisance hépatique ou une déplétion saline, ainsi que ceux traités par des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des patients âgés. En général, la condition de base est restaurée après retrait du Naproxen Krka. Chez ces patients, Naproxen Krka doit être utilisé avec beaucoup de prudence, et il est conseillé de surveiller la concentration sérique de créatinine et / ou la clairance de la créatinine et de s'assurer que les patients sont suffisamment hydratés. La possibilité de réduire la dose quotidienne doit être évaluée pour éviter l'accumulation de nombreux métabolites du naproxène sodique.

Le Naproxen Krka n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine initiale est inférieure à 30 ml/min, car une accumulation de métabolites du naproxène sodique a été observée chez ces patients.

Étant donné que le naproxène sodique et ses métabolites sont largement excrétés (95%) dans l'urine par filtration glomérulaire, il est recommandé d'utiliser le Naproxen Krka avec beaucoup de prudence chez les patients dont la fonction rénale est considérablement réduite. La clairance de la créatinine sérique et / ou de la créatinine doit être surveillée dans de tels cas.

L'hémodialyse ne diminue pas la concentration de naproxène dans le plasma, en raison de son degré élevé de liaison aux protéines plasmatiques.

Chez certains patients, en particulier ceux dont la circulation sanguine rénale est réduite (volume extracellulaire réduit, cirrhose du foie, régime sans sodium, insuffisance cardiaque congestive et maladies rénales préexistantes), la fonction rénale doit être évaluée avant et pendant le traitement par Naproxen Krka. Cette catégorie devrait inclure les patients âgés et ceux traités par des diurétiques chez lesquels une insuffisance rénale peut être présumée. Dans de tels cas, il est recommandé de réduire la dose quotidienne de Naproxen Krka pour éviter une accumulation excessive de métabolites du naproxène sodique.

#### Effets hépatiques

Comme les autres AINS, le naproxène peut augmenter certaines valeurs du test de la fonction hépatique. Les anomalies hépatiques peuvent être dues plus à une hypersensibilité qu'à un effet toxique direct. Comme avec d'autres AINS, des réactions hépatiques sévères ont été rapportées, y compris la jaunisse et l'hépatite (certains cas d'hépatite ont été mortels), avec le naproxène sodique. Une réactivité croisée a également été observée (voir rubrique 4.8).

En outre, le fait que les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent provoquer une augmentation des paramètres de la fonction hépatique doit être pris en compte.

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique due à l'alcoolisme chronique et probablement d'autres formes de cirrhose du foie, il est recommandé d'administrer la dose minimale efficace, car dans ces cas, la concentration totale de naproxène sodique dans le plasma diminue, liée à sa fraction non liée, a été observée, bien que le rôle que cela peut jouer est inconnu.

#### Effets hématologiques

Le naproxène sodique réduit l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Cet effet doit être pris en compte lorsque les temps de saignement sont déterminés.

Le traitement par le naproxène sodique nécessite une surveillance étroite des patients souffrant de troubles de la coagulation ou d'un traitement par des médicaments altérant l'hémostase. Les patients présentant un risque élevé de saignement ou subissant un traitement anticoagulant total (par exemple,

|                    |            |              |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 6 of 15 |
|--------------------|------------|--------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

les dérivés du dicoumarol) peuvent courir un plus grand risque de saignement si le naproxène sodique leur est administré de manière concomitante.

#### Effets antipyrétiques

Compte tenu de l'action antipyrétique et anti-inflammatoire du naproxène, la fièvre et l'inflammation peuvent partiellement perdre leur utilité diagnostique.

#### Effets oculaires

Les études réalisées n'ont pas révélé de changements ophtalmologiques pouvant être attribués à l'administration de naproxène sodique. En de rares occasions, des troubles ophtalmologiques graves tels que la papillite, la névrite rétrobulbaire et l'œdème papillaire ont été signalés chez des patients traités par des AINS, y compris le naproxène sodique, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie. Par conséquent, en cas de troubles de la vision pendant le traitement par Naproxen Krka, un examen ophtalmologique doit être effectué.

#### Combinaison avec d'autres AINS

L'utilisation combinée de Naproxen Krka et d'autres AINS n'est pas recommandée, étant donné les risques accrus de provoquer des effets indésirables graves associés aux AINS.

L'administration concomitante de Naproxen Krka avec d'autres AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (Coxibs), doit être évitée. Les effets indésirables peuvent être réduits si la dose efficace la plus faible est utilisée pendant le temps le plus court possible pour gérer les symptômes (voir rubrique 4.2).

#### *Informations importantes concernant certains composants de Naproxen Krka*

Ce médicament contient 50 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 2,50 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Anticoagulants

Les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants, tels que la warfarine (voir rubrique 4.4).

#### Acetylsalicylic acid

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. Le traitement par naproxène chez les patients à haut risque cardiovasculaire pourrait limiter l'effet protecteur cardiovasculaire de l'acide acétylsalicylique.

#### Antithrombotiques et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

Il y a un risque accru de saignement gastro-intestinal lors de l'administration concomitante d'AINS (voir rubrique 4.4).

#### Corticostéroïdes

L'administration concomitante avec des AINS peut augmenter le risque d'ulcération ou de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).

#### Antiacides ou cholestyramine

L'administration concomitante d'antiacides ou de cholestyramine peut retarder l'absorption du naproxène, mais n'affecte pas le degré d'absorption. L'ingestion concomitante de nourriture peut retarder l'absorption du naproxène, mais n'affecte pas le degré d'absorption.

|                    |            |              |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 7 of 15 |
|--------------------|------------|--------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

#### Dérivés d'hydantoïne ou dérivés de sulfonylurée

Étant donné que le naproxène sodique est presque entièrement lié aux protéines plasmatiques, il faut faire preuve de prudence lors de la coadministration de dérivés d'hydantoïne ou de dérivés de sulfonylurée, car ces médicaments se lient également aux protéines plasmatiques. Les patients traités de façon concomitante avec du naproxène et une hydantoïne, un sulfamide ou un sulfamide hypoglycémiant doivent être surveillés pour l'ajustement posologique si nécessaire.

#### Probénécide

Si le probénécide est administré en concomitance, la demi-vie biologique du naproxène sodique est prolongée et ses concentrations plasmatiques augmentent.

#### Méthotrexate

Le naproxène sodique réduit la sécrétion tubulaire du méthotrexate; par conséquent, la toxicité au méthotrexate peut être améliorée pendant l'administration concomitante.

#### Furosémide

Le naproxène sodique peut réduire l'effet natriurétique du furosémide.

#### Lithium

Les concentrations plasmatiques de lithium augmentent pendant l'administration concomitante de lithium et de naproxène sodique.

#### Bêta-bloquants, inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

Le naproxène peut diminuer l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

Comme les autres AINS, le naproxène sodique peut augmenter le risque d'insuffisance rénale associé à son utilisation avec des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA, en particulier chez les patients ayant des antécédents de dysfonction rénale (voir rubrique 4).

#### Stéroïdes

Si l'administration de stéroïdes est réduite ou interrompue pendant le traitement par le naproxène, la diminution de la dose de stéroïdes doit être lente et les patients doivent être surveillés de près pour déceler tout signe d'effets secondaires, y compris une insuffisance rénale ou une exacerbation des symptômes arthritiques.

Le naproxène diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Cet effet doit être pris en compte lorsque le temps de saignement est déterminé.

Il est suggéré que le traitement par le naproxène soit temporairement interrompu 48 heures avant la réalisation des tests de la fonction surrénalienne, car le naproxène peut interférer artificiellement avec certains tests de stéroïdes 17-cétogènes. De même, le naproxène peut interférer avec certains dosages de l'acide 5-hydroxyindoleacétique urinaire.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse et / ou le développement embryonnaire / fœtal. Les données d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire était passé de moins de 1% à environ 1,5%. On croit que le risque augmente avec la dose et la durée du

|                    |            |              |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 8 of 15 |
|--------------------|------------|--------------|



|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

traitement. À partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, l'utilisation de naproxen peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. De plus, il y a eu des rapports de constriction du canal artériel après le traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Par conséquent, pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, le naproxène sodique ne doit pas être administré, sauf en cas de nécessité absolue. Si le naproxène sodique est utilisé par une femme essayant de concevoir, ou pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être maintenue aussi basse et la durée du traitement doit être aussi courte que possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à naproxen pendant plusieurs jours à partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Le traitement avec naproxen doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou canal artériel.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à:

- toxicité cardiopulmonaire (avec constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire)
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligo-hydroamnios (voir ci-dessus)
- prolongation possible du temps de saignement, effet antiagrégant pouvant survenir même à très faible dose
- inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé

Par conséquent, le naproxène sodique est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant le travail car, en raison de son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, il peut affecter négativement la circulation fœtale et inhiber les contractions utérines, augmentant ainsi le risque d'hémorragie utérine.

#### Allaitement

L'anion naproxène a été détecté dans le lait des mères allaitantes à une concentration d'environ 1% de la concentration plasmatique. Compte tenu des effets secondaires possibles des inhibiteurs de la prostaglandine sur les nouveau-nés, son administration aux mères allaitantes n'est pas recommandée.

#### Fertilité

Il existe des preuves que les médicaments, qui inhibent la synthèse de la cyclo-oxygénase/prostaglandine, peuvent entraîner une altération de la fertilité féminine par un effet sur l'ovulation.

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

Certains patients souffrent de somnolence, d'étourdissements, de vertiges, d'insomnie ou de dépression pendant le traitement par ce médicament. Les patients qui subissent ces effets ou d'autres effets similaires doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils s'adonnent à des activités nécessitant beaucoup d'attention.

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients dont la profession exige de l'attention et qui ont remarqué des vertiges ou des anomalies visuelles pendant le traitement par ce médicament.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables pouvant survenir pendant le traitement par le naproxène sodique sont classés dans les groupes suivants par ordre de fréquence:

- très fréquent ( $\geq 1/10$ )
- fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

|                    |            |              |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 9 of 15 |
|--------------------|------------|--------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

- peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- très rare ( $< 1/10\ 000$ )
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

#### Problèmes gastro-intestinaux

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Une inflammation, des saignements (parfois fatals, en particulier chez les patients âgés), des ulcères peptiques, une perforation et une obstruction du tractus gastro-intestinal supérieur ou inférieur peuvent survenir (voir rubrique 4.4). Des cas d'œsophagite, de gastrite, de pancréatite, de stomatite, d'exacerbation de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Il y a également eu des cas de brûlures d'estomac, de dyspepsie, de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements, de diarrhée, de flatulence, de constipation, d'hématémèse et de méléna.

Fréquence des effets indésirables listés par les différents systèmes d'organes:

|                                                               | Rare             | Very rare                                                                                                                                                  | indéterminée                                                               |
|---------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>    |                  | agranulocytose, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie                                                           |                                                                            |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                      |                  | réactions anaphylactoïdes                                                                                                                                  |                                                                            |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>             |                  | hyperkaliémie                                                                                                                                              |                                                                            |
| <b>Affections psychiatriques</b>                              |                  | dépression, anomalies du sommeil, insomnie                                                                                                                 |                                                                            |
| <b>Affections du système nerveux</b>                          |                  | vertiges, somnolence, céphalées, sensation de vertige, névrite optique rétrobulbaire, convulsions, dysfonctionnement cognitif, difficulté à se concentrer  |                                                                            |
| <b>Affections oculaires</b>                                   |                  | troubles de la vision, opacité cornéenne, papillite, papilloedème                                                                                          |                                                                            |
| <b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>               |                  | perte auditive, déficience auditive, acouphène, vertiges                                                                                                   |                                                                            |
| <b>Affections cardiaques</b>                                  |                  | palpitations, association signalée entre insuffisance cardiaque et traitement par AINS, insuffisance cardiaque congestive                                  |                                                                            |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |                  | œdème et hypertension associés au traitement par AINS, vascularite *                                                                                       |                                                                            |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |                  | asthme, pneumonie à éosinophiles, dyspnée, œdème pulmonaire.                                                                                               |                                                                            |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                             | dommages au foie | l'hépatite (certains cas d'hépatite ont été mortels), la jaunisse.                                                                                         |                                                                            |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>          |                  | ecchymose, prurit, purpura, éruption cutanée, transpiration, alopecie, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, troubles bulleux (y compris syndrome de | Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) |

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

|                                                                |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                   |
|----------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                                |  | Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), érythème noueux, éruption médicamenteuse fixe, lichen plan, réaction pustuleuse, lupus érythémateux disséminé, urticaire et réactions de photosensibilité (y compris les rares cas dans lesquels la peau prend une apparence de porphyrie cutanée tardive [pseudoporphyrie] ou d'épidermolyse bulleuse et d'œdème angioneurotique) ** | (voir rubrique 4.4), éruption médicamenteuse fixe |
| <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>         |  | myalgie, faiblesse musculaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                   |
| <b>Affection du rein et des voies urinaires</b>                |  | hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, maladie rénale, insuffisance rénale, nécrose papillaire rénale                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                   |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>       |  | infertilité féminine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |  | œdème, soif, pyrexie (frissons et fièvre), malaise général                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                   |
| <b>Investigations</b>                                          |  | valeurs anormales du test de la fonction hépatique, taux élevé de créatinine sérique                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |

\* Les données provenant d'essais cliniques et d'études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout à fortes doses et à long terme) peut être associée à une augmentation modérée du risque d'événements athérotrombotiques (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que les données suggèrent que l'utilisation de naproxène (1000 mg/jour) peut être associée à un risque plus faible, le risque ne peut pas être exclu.

\*\* En cas de fragilité cutanée, de cloques ou d'autres symptômes indiquant une pseudoporphyrie, le traitement doit être interrompu et le patient doit être surveillé.

#### 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 fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

|                    |            |               |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 11 of 15 |
|--------------------|------------|---------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Les symptômes du surdosage de naproxène incluent: vertiges, somnolence, douleur épigastrique, gêne abdominale, indigestion, nausée, troubles transitoires de la fonction hépatique, hypoprothrombinémie, dysfonction rénale, acidose métabolique, apnée, désorientation et vomissements. Étant donné que le naproxène sodique est rapidement absorbé, il faut considérer que les taux sanguins élevés de naproxène peuvent être atteints en peu de temps. Certains patients ont eu des convulsions, mais la relation que cela peut avoir avec le médicament est inconnue.

Des saignements gastro-intestinaux peuvent survenir. Une hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire ou un coma peuvent survenir après l'ingestion d'AINS, mais cela est rare. Des réactions anaphylactiques avec ingestion thérapeutique d'AINS ont été rapportées et peuvent survenir après un surdosage.

#### Traitement

Les symptômes des patients doivent être traités et des mesures de soutien doivent être mises en œuvre après un surdosage avec des AINS. Il n'y a pas d'antidotes spécifiques. Une prévention pour éviter une plus grande absorption (par exemple du charbon activé) peut être indiquée chez les patients soignés dans les 4 heures suivant l'ingestion avec des symptômes ou après un surdosage significatif. La diurèse forcée, l'alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse et l'hémo perfusion peuvent ne pas être utiles en raison de la forte liaison aux protéines.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: produits antiinflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, dérivés de l'acide propionique, code ATC: M01AE02.

#### Mécanisme d'action

Le naproxène sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ayant une action analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Le naproxène sodique est un dérivé de l'acide propionique chimiquement apparenté au groupe acide arylacétique. Le naproxène sodique est un solide cristallin blanc à blanc jaunâtre qui est facilement soluble dans l'eau à pH neutre.

Son effet anti-inflammatoire a été confirmé même chez les animaux surrénalectomisés, ce qui indique que son action n'est pas médiée par l'axe hypophyso-surrénalien.

Comme d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, le naproxène inhibe la prostaglandine synthétase, bien que le mécanisme exact de l'action anti-inflammatoire soit inconnu pour ce type de produit.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

Naproxène sodium est facilement soluble dans l'eau. Il est pratiquement complètement absorbé. L'absorption a lieu dans le tractus gastro-intestinal et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 1 à 2 heures. L'ingestion concomitante de nourriture peut retarder l'absorption du naproxène, mais n'affecte pas le degré d'absorption.

#### Distribution

Le naproxène a un volume de distribution de 0,16 l/kg et, à des taux thérapeutiques, il se lie à la sérumalbumine à un taux supérieur à 99%. À des doses dépassant 500 mg/jour, la proportionnalité est perdue à la suite d'une augmentation de la clairance causée par la saturation de la liaison protéique à des doses élevées. Cependant, la concentration de naproxène non lié continue d'augmenter

|                    |            |               |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 12 of 15 |
|--------------------|------------|---------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

proportionnellement à la dose.

Un état d'équilibre est atteint après 3-4 jours.

Le naproxène pénètre dans le liquide synovial, traverse le placenta et est détectable dans le lait des mères allaitantes à une concentration d'environ 1% de la concentration plasmatique.

#### Biotransformation

Le naproxène est largement métabolisé par le foie en 6-O-desméthylnaproxène.

#### Élimination

Environ 95% de la dose de naproxène sodique est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (<1%), sous forme de 6-O-desméthylnaproxène (<1%) ou de ses conjugués (66% -92%). La vitesse d'excrétion des métabolites et des conjugués correspond presque entièrement à la vitesse de disparition du médicament du plasma. Seulement 3% ou moins est excrété dans les fèces.

La clairance du naproxène est d'environ 0,13 ml/min/kg. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 14 heures, quelle que soit la forme chimique ou la formulation.

#### Pharmacocinétique dans des situations particulières:

##### *Insuffisance rénale*

Étant donné que le naproxène et ses métabolites sont largement éliminés par les reins, une accumulation peut survenir en cas d'insuffisance rénale. L'élimination du naproxène est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10 ml/min), la clairance du naproxène est supérieure à celle estimée, en se basant uniquement sur le degré de dysfonction rénale.

##### *Enfants*

Le profil pharmacocinétique du naproxène chez les enfants âgés de 5 à 16 ans est similaire à celui observé chez les adultes, même lorsque la clairance a tendance à être plus élevée chez les enfants. Aucun essai sur la pharmacocinétique du naproxène n'a été mené chez des enfants de moins de 5 ans.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a montré une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la mortalité embryo-fœtale. En outre, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Comprimé nu

povidone K30

cellulose, microcristalline

talc

stéarate de magnésium

|                    |            |               |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 13 of 15 |
|--------------------|------------|---------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

#### Pelliculage

l'hypromellose

dioxyde de titane (E171)

macrogol 8000

carmin d'indigo (E132)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes (feuille d'Alu, feuille de PVC): 10 x 1, 16 x 1, 30 x 1, 40 x 1 et 60 x 1 comprimé pelliculé dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

BE525475

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 08/02/2018

Date de dernier renouvellement: 18/06/2022

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

|                    |            |               |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text076258<br>1 | - Updated: | Page 14 of 15 |
|--------------------|------------|---------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Naproxen   |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Date de mise à jour : 08/2024

Date d'approbation : 09/2024