

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Naproxen AB 250 mg comprimés

Naproxen AB 500 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Naproxen AB 250 mg contient 250 mg de naproxène.

Chaque comprimé de Naproxen AB 500 mg contient 500 mg de naproxène.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé de Naproxen AB 250 mg contient 60,83 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) .

Chaque comprimé de Naproxen AB 500 mg contient 121,66 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Naproxen AB 250 mg comprimés :

Comprimés non enrobés, mouchetés, de couleur jaune, biconvexes, de forme ronde (diamètre de 10,5 mm), aux bords biseautés, portant les mentions « T » et « 18 » gravées de part et d'autre de la barre de cassure sur une face, et lisses sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Naproxen AB 500 mg comprimés :

Comprimés non enrobés, mouchetés, de couleur jaune, biconvexes, en forme de capsule, portant les mentions « T » et « 20 » gravées de part et d'autre de la barre de cassure sur une face, et lisses sur l'autre face. Leur dimension est de 18,5 mm x 8 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes :

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose (arthrite dégénérative), de la spondylarthrite ankylosante, de la crise de goutte, des troubles musculo-squelettiques aigus et de la dysménorrhée.

Enfants :

Polyarthrite rhumatoïde juvénile

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est possible de réduire les effets indésirables au minimum en utilisant la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.4).

Adultes

Polyarthrite rhumatoïde, arthrose et spondylarthrite ankylosante

Dose comprise entre 500 mg et 1 g, soit en 2 prises et à 12 heures d'intervalle, soit en une seule prise. Dans les cas suivants, une dose de charge de 750 mg ou de 1 g par jour est recommandée pour la phase aiguë :

- a. Chez les patients qui signalent une douleur nocturne sévère et/ou une forte raideur matinale.
- b. Chez les patients qui passent à un traitement par Naproxen AB après avoir pris une dose élevée d'un autre antirhumatismal.
- c. Dans l'arthrose, lorsque la douleur est le symptôme prédominant.

Crise de goutte

La dose initiale est de 750 mg ; elle sera suivie, 8 heures plus tard, d'une dose de 500 mg. Ensuite, prendre 250 mg toutes les 8 heures, jusqu'à la fin de la crise.

Troubles musculo-squelettiques aigus et dysménorrhée

La dose initiale est de 500 mg, suivie d'une dose de 250 mg à 6-8 heures d'intervalle, selon les besoins ; après le premier jour, la dose quotidienne maximale est de 1 250 mg.

Patients âgés

Des études indiquent que la fraction plasmatique non liée de naproxène augmente chez les patients âgés, même si la concentration plasmatique totale de naproxène reste inchangée. On ignore les conséquences de cette observation pour la détermination de la posologie de naproxène. Comme c'est le cas au cours de l'utilisation d'autres médicaments chez les patients âgés, il est prudent d'utiliser la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte possible, car les patients âgés sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables. Les patients doivent être soumis à des contrôles réguliers afin de détecter toute hémorragie gastro-intestinale au cours du traitement par AINS. Concernant l'effet d'une élimination réduite chez les patients âgés, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique (plus de 5 ans, de plus de 25 kg de poids corporel)

Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde juvénile : 10 mg/kg/jour à prendre en 2 prises à 12 heures d'intervalle.

L'utilisation de naproxène n'est recommandée dans aucune autre indication chez les enfants de moins de 16 ans.

Insuffisance rénale/hépatique

Envisager l'utilisation d'une dose plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Le naproxène est contre-indiqué chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute, car une accumulation des métabolites du naproxène a été observée chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou des patients dialysés (voir rubrique 4.3).

Le traitement doit faire l'objet d'une évaluation régulière et doit être interrompu si aucun bénéfice n'est observé ou si le patient présente une intolérance.

Mode d'administration

Voie orale.

A prendre de préférence pendant ou après le repas.

4.3 Contre-indications

Présence actuelle ou antécédents d'ulcération gastroduodénale ou d'hémorragie gastro-intestinale active (au moins deux épisodes distincts d'ulcération ou d'hémorragie avérées). Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale associés à un traitement antérieur par AINS.

Hypersensibilité au naproxène, au naproxène sodique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. En raison du risque de réactions d'hypersensibilité croisée, Naproxen AB ne sera pas administré aux patients ayant présenté un syndrome d'asthme, une rhinite, des polypes nasaux ou une urticaire suite à la prise d'aspirine ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens/analgésiques. Ces réactions peuvent être fatales. Des réactions sévères de type anaphylactique, ont été rapportées avec le naproxène chez de tels patients.

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) .
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Troubles hépatiques sévères.

Le naproxène est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les effets indésirables peuvent être réduits au minimum en utilisant la plus faible dose efficace pendant la plus courte durée nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.2 et risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous). Le naproxène doit être administré sous surveillance médicale stricte chez les patients ayant des antécédents d'affections gastro-intestinales et chez les patients ayant des troubles de la coagulation ainsi qu'aux patients qui prennent des AINS à long terme.

Un bronchospasme peut être précipité chez les patients souffrant actuellement ou présentant un antécédent d'asthme ou de maladie allergique ou d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique. Comme avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des élévations d'un ou plusieurs tests de la fonction hépatique peuvent survenir. Les anomalies hépatiques peuvent être le résultat de l'hypersensibilité plutôt que de la toxicité directe. Des réactions hépatiques sévères incluant la jaunisse et l'hépatite (quelques cas d'hépatite ont été fatals) ont été rapportées avec ce médicament aussi bien qu'avec d'autres AINS. Une réactivité croisée a été rapportée.

Le LED et la maladie mixte du tissu conjonctif

Le LED et la maladie mixte du tissu conjonctif chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) et de troubles mixtes du tissu conjonctif, il existe un risque accru de méningite aseptique (voir rubrique 4.8).

Le naproxène réduit l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement.

Les patients sous traitement anticoagulant doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant l'utilisation de naproxène.

Les patients qui utilisent de l'héparine ou des dérivés de la coumarine en plus du naproxène ont un risque accru d'hémorragies. Dans une telle situation, les bénéfices du traitement doivent être soigneusement évalués par rapport aux risques potentiels. Dans tous les cas, l'utilisation concomitante de naproxène et d'une dose élevée d'héparine (ou d'un de ses dérivés) est déconseillée.

Des effets indésirables gastro-intestinaux sévères peuvent survenir chez les patients utilisant des inhibiteurs de la prostaglandine synthétase. Le risque de survenue d'hémorragies ou d'ulcères gastro-intestinaux augmente avec la durée du traitement et la dose de naproxène. Ce risque n'est pas limité à une population de patients spécifique, mais les patients âgés et affaiblis présentent une plus mauvaise tolérance aux ulcérations ou hémorragies gastro-intestinales que les autres patients. Les effets gastro-intestinaux les plus fatals attribués aux inhibiteurs de la prostaglandine synthétase ont été observés au sein de cette population.

Réactions (anaphylactoïdes) anaphylactiques

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients sensibles à ces effets.

Des réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes) peuvent se produire chez des patients ayant ou non

des antécédents d'hypersensibilité ou chez des patients non précédemment exposés à l'acide acétylsalicylique, au naproxène (sodique) et à d'autres AINS. Ces réactions peuvent survenir chez des patients ayant déjà souffert d'un œdème de Quincke, d'une réactivité bronchospastique (p. ex., asthme), d'une rhinite et de polypes nasaux. Les réactions anaphylactoïdes, tout comme l'anaphylaxie, peuvent avoir une issue fatale.

Chez certains patients, un œdème périphérique léger a été signalé.

Les études sur le métabolisme n'ont mis en évidence aucune rétention sodée, mais on ne peut exclure que certains patients présentant (vraisemblablement) des anomalies de la fonction cardiaque aient un risque accru de développer cet effet indésirable.

Effet sur les reins

Une détérioration de la fonction rénale, une insuffisance rénale, une néphrite interstitielle aiguë, une hématurie, une protéinurie, une nécrose papillaire rénale et occasionnellement, un syndrome néphrotique, ont été rapportés.

Chez les patients insuffisants rénaux, le naproxène sera administré avec une extrême prudence, en particulier s'il s'agit d'un traitement à long terme. En outre, une diurèse suffisante doit être assurée.

En cas de diminution de la perfusion rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale avant et pendant le traitement par naproxène. L'insuffisance rénale sévère constitue une contre-indication, voir rubrique 4.3 « Contre-indications ».

Insuffisance rénale due à une production réduite de prostaglandines

L'administration d'un AINS peut provoquer une réduction dose dépendante de la synthèse de prostaglandines et peut provoquer une insuffisance rénale. Les patients présentant les risques les plus élevés sont ceux présentant une diminution de la fonction rénale, un dysfonctionnement cardiaque, un dysfonctionnement hépatique et ceux prenant des diurétiques, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des personnes âgées. La fonction rénale doit être surveillée chez de tels patients (voir également rubrique 4.3).

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

La prudence est également de rigueur chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Il convient d'être prudent lorsque des doses élevées de naproxène sont administrées à des patients âgés, car certaines données indiquent que la quantité de naproxène non liée aux protéines est plus élevée chez ces patients. Le naproxène n'est pas sûr chez les patients atteints de cirrhose en raison des risques accrus de saignement gastro-intestinal et de dysfonction rénale.

Etant donné que le naproxène exerce des effets anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques, certains symptômes infectieux pourraient être masqués.

Effets oculaires

Dans de rares cas, des anomalies oculaires y compris papillite, névrite optique rétrobulbaire et œdème papillaire (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables ») ont été signalées chez des patients sous AINS, dont le naproxène ; aucun lien de causalité n'a toutefois pu être établi. Les patients qui développent des troubles visuels pendant le traitement par le naproxène doivent subir un examen ophtalmologique.

En cas d'apparition d'une sensibilité cutanée, d'ampoules ou d'autres symptômes évoquant une pseudoporphyrie, le traitement doit être interrompu et le patient placé sous surveillance étroite.

Lorsqu'un corticostéroïde est remplacé par le naproxène et qu'une substitution partielle ou complète a lieu, on appliquera les précautions d'usage qui s'imposent lors de l'arrêt d'une corticothérapie.

L'administration de naproxène est déconseillée chez les patients âgés de moins de cinq ans et pesant moins de 25 kg.

Effets cardiovasculaires et vasculaires cérébraux

Les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et recevoir des recommandations, car des cas de rétention hydrique et de formation d'œdème ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Les données issues d'études cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à dose élevées et pendant une longue durée) peut être associée à un risque légèrement accru de thrombose artérielle (p. ex. infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que des études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du naproxène à faibles doses (1 000 mg par jour) puisse être associée à un risque moins élevé, le risque ne peut être entièrement exclu.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale ne doivent être traités par naproxène qu'après une évaluation minutieuse. Une évaluation similaire doit être réalisée avant d'instaurer un traitement à long terme chez des patients ayant des facteurs de risque pour des maladies cardiovasculaires (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme).

La prudence est nécessaire chez les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, car des cas de rétention hydrique et d'œdème ont été signalés lors de traitements par AINS.

Associations avec d'autres AINS

L'utilisation concomitante de naproxène et d'autres AINS, dont les inhibiteurs de la COX-2, est à éviter, en raison des risques cumulatifs d'induction d'effets indésirables graves liés aux AINS.

Patients âgés : Les patients âgés présentent plus fréquemment des effets indésirables des AINS, en particulier des hémorragies et perforations gastro-intestinales qui peuvent être fatales (voir rubrique 4.2).

Hémorragie, ulcération et perforation gastro-intestinales : L'utilisation de tous les AINS a été associée à la survenue d'hémorragies, d'ulcérations et de perforations gastro-intestinales potentiellement fatales, pouvant survenir à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou survenue antérieure d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères.

Le risque d'hémorragie, de perforation ou d'ulcère gastro-intestinal(e) augmente en cas d'utilisation de doses plus élevées et de survenue antérieure d'ulcères, en particulier si ces derniers étaient compliqués par une hémorragie ou une perforation (voir rubrique 4.3), ainsi que chez les patients âgés. Ces patients doivent commencer le traitement à la plus faible posologie disponible. Un traitement combiné avec des agents protecteurs (p. ex. misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) sera envisagé chez ces patients ainsi que chez les patients nécessitant une faible dose concomitante d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier s'ils sont âgés, doivent rapporter tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements), surtout au début du traitement. La prudence est de rigueur chez les patients traités en concomitance par des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcérations ou d'hémorragies, comme les corticoïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Si des patients sous naproxène présentent une hémorragie ou une ulcération gastro-intestinale, le traitement doit être interrompu.

Les AINS seront administrés avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'affections gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), car ces affections peuvent s'aggraver (voir rubrique 4.8).

Réactions indésirables cutanées graves (SCAR) Des cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés en relation avec le traitement par Naproxen AB depuis sa mise sur le marché ; ces réactions incluaient la dermatite exfoliative, la nécrolyse épidermique toxique (TEN), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals (voir rubrique 4.8). Il semble que le risque de présenter ces réactions soit le plus élevé au début du traitement : dans la plupart des cas, ces réactions se sont produites au cours du premier mois du traitement. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, Naproxen AB doit être arrêté immédiatement. Si le patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson, ou une nécrolyse épidermique toxique ou un DRESS lors de l'utilisation de Naproxen AB, le traitement par Naproxen AB ne doit pas être repris et doit être définitivement arrêté.

Précautions liées à la grossesse

L'utilisation de naproxène peut altérer la fertilité chez la femme et est donc déconseillée chez les femmes qui planifient une grossesse. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui passent des examens de fertilité, il faut envisager d'interrompre l'utilisation de naproxène.

Dans certains cas exceptionnels, la varicelle peut provoquer des complications infectieuses sévères de la peau et des tissus mous. A ce jour, il est impossible d'exclure tout rôle contributif des AINS dans l'aggravation de ces infections. Il est donc recommandé d'éviter l'utilisation de naproxène en cas de varicelle.

L'utilisation prolongée de tout antidouleur contre les céphalées peut aggraver les céphalées déjà présentes. Si cette situation se produit ou est suspectée, le patient doit consulter un médecin et le traitement sera interrompu. Chez les patients qui souffrent de céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou en raison de) l'utilisation régulière de médicaments contre les céphalées, il convient de prendre en compte le diagnostic de céphalées résultant de l'utilisation excessive de médicaments.

Naproxen AB contient du lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Naproxen AB contient du sodium

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les combinaisons suivantes avec le naproxène doivent être évitées :

Anticoagulants

La prise d'AINS en association avec des anticoagulants tels que la warfarine ou l'héparine est considérée comme peu sûre, sauf en cas de surveillance médicale directe, car les AINS peuvent renforcer les effets des anticoagulants (voir rubrique 4.4).

Méthotrexate

La prudence est de rigueur en cas d'association avec le méthotrexate en raison d'un risque de toxicité accrue ; en effet, un modèle animal a montré que le naproxène, comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, réduit la sécrétion tubulaire du méthotrexate.

Ticlopidine

Les AINS ne doivent pas être associés à la ticlopidine en raison de l'inhibition supplémentaire de la fonction plaquettaire.

AINS et aspirine

Autres analgésiques, y compris les inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 : Eviter l'utilisation concomitante de deux AINS ou plus (dont l'aspirine), car le risque d'effets indésirables pourrait être majoré (voir rubrique 4.4).

Mifépristone

Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant les 8 à 12 jours suivant l'administration de mifépristone, car ils peuvent réduire les effets de la mifépristone.

Les combinaisons suivantes avec le naproxène peuvent entraîner un ajustement de la dose ou le patient doit être maintenu sous surveillance spécifique:

Lithium

Le naproxène réduit la clairance rénale du lithium. Cela peut provoquer des concentrations de lithium dans le sérum, s'élevant avec plus de 40%. En raison de l'index thérapeutique très faible du lithium, l'association de lithium et d'AINS doit être évitée, sauf si les taux sériques de lithium peuvent être surveillés régulièrement et si les concentrations de lithium peuvent être réduites.

Ciclosporine

Comme avec tous les AINS, la prudence s'impose lorsque la ciclosporine est administrée en raison du risque accru de néphrotoxicité.

Probénécide

La prise simultanée de probénécide induit une augmentation des taux plasmatiques de naproxène et un allongement important de sa demi-vie.

Diurétiques et autres médicaments antihypertenseurs

Des précautions doivent être prises lorsque le naproxène est administré en concomitance avec des diurétiques, car un effet diurétique réduit peut survenir. L'effet natriurétique du furosémide peut être réduit par certains médicaments de cette classe. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS.

Le naproxène et d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent réduire l'effet hypotenseur des agents antihypertenseurs.

Inhibiteurs de l'ECA et antagonistes de l'angiotensine II

L'utilisation concomitante d'AINS et d'IECA ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peut augmenter le risque d'insuffisance rénale, en particulier chez les patients qui présentent une altération préexistante de la fonction rénale (voir rubrique 4.4). Il peut en résulter une insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Par conséquent, l'association doit être administrée avec précaution, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être hydratés de manière adéquate et il faut en tenir compte de régulièrement contrôler la fonction rénale après l'initiation du traitement concomitant et périodiquement après.

Tacrolimus

Il existe également un risque de néphrotoxicité en cas d'administration concomitante d'AINS et de tacrolimus.

Clopidogrel

Des études expérimentales suggèrent que le clopidogrel a augmenté la fréquence des hémorragies digestives occultes causés par le naproxène. Cela s'applique probablement à tous les AINS.

Corticostéroïdes

Comme avec tous les AINS, la prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de corticoïdes, en raison du risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale.

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale est majoré (voir rubrique 4.4) lorsque des antiagrégants plaquettaires et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont associés à des AINS.

Hydatoïdes, sulfonamides ou dérivés de sulfonylurée

En raison de la forte liaison du naproxène aux protéines plasmatiques, les patients qui reçoivent simultanément une hydatoïde, un anticoagulant, un autre AINS, de l'aspirine ou un sulfamide fortement lié aux protéines doivent être surveillés afin de détecter tout signe de surdosage de ces médicaments. Les patients qui reçoivent un traitement concomitant par naproxène et une hydatoïde, un sulfamide ou un sulfamide hypoglycémiant doivent être surveillés afin de pouvoir ajuster la dose, si nécessaire. Aucune interaction n'a été observée dans les études cliniques entre le naproxène et les anticoagulants ou les sulfamides hypoglycémians, mais la prudence est de rigueur car une interaction a été observée avec d'autres agents non stéroïdiens de cette classe.

Il a été suggéré d'interrompre provisoirement le traitement par naproxène 48 heures avant de réaliser des tests de la fonction surrénale, car le naproxène est susceptible de fausser les résultats de certains tests des 17-cétostéroïdes. De même, le naproxène peut également perturber le résultat de certains tests de dosage urinaire de l'acide 5-hydroxy-indolacétique.

Antibiotiques du type quinolone

Les données issues des études animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions en cas d'association avec des antibiotiques quinolones. Les patients prenant des quinolones peuvent être exposés à un risque accru de convulsions.

Glycosides cardiaques

Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques de glycosides cardiaques en cas d'administration simultanée de ces substances.

Zidovudine et Ibuprofène

Il existe un risque accru de toxicité hématologique lorsque les AINS sont administrés en association avec la zidovudine. Des données probantes indiquent l'existence d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant à base de zidovudine et d'ibuprofène.

L'acide acétylsalicylique

Les données pharmacodynamiques cliniques suggèrent que l'utilisation concomitante du naproxène pendant plus d'une journée peut inhiber l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'activité plaquettaire et cette inhibition peut persister jusqu'à plusieurs jours après l'arrêt du traitement par le naproxène. La pertinence clinique de cette interaction n'est pas connue.

L'importance clinique des combinaisons suivantes avec le naproxène, n'a pas encore été établie :

L'administration concomitante d'un antiacide, de colestyramine ou de la nourriture peut retarder l'absorption du naproxène, mais ne modifie pas le degré d'absorption.

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 augmentait de moins de 1% à environ 1,5%. On croit que ce risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez les animaux, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines a augmenté les pertes pré- et post-implantatoires, ainsi que la mortalité embryonnaire et fœtale. De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, a été signalée chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse. À partir de la 20^e semaine de grossesse, l'utilisation de naproxène peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Cela peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt. De plus, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés après le traitement au cours du deuxième trimestre, mais la plupart d'entre eux se sont résorbés après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le naproxène ne doit pas être utilisé pendant les premier et deuxième trimestre de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Si le naproxène 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'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition au naproxène pendant plusieurs jours à partir de la 20^e semaine de gestation. Le naproxène doit être interrompu si un oligohydramnios ou une constriction du canal artériel sont détectés.

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

- une toxicité cardiopulmonaire (avec constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- une dysfonction rénale, voir ci-dessus

A la fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né doivent :

- prolongation possible du temps de saignement, effet antiagrégant pouvant survenir même à très faible dose;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé

Par conséquent, le naproxène est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.3 et 5.3).

Allaitement

Le naproxène passe dans le lait maternel à une concentration d'approximativement 1 % du plasma. Le risque d'effets indésirables suite à l'action inhibitrice des prostaglandines chez les nouveau-nés ne peut être exclu. L'utilisation de naproxène pendant la période d'allaitement est déconseillée.

Fertilité

Il existe des preuves que les médicaments, qui inhibent la synthèse de la cyclooxygénase/prostaglandine, peuvent entraîner une altération de la fertilité féminine par un effet sur l'ovulation.. L'effet négatif sur la fertilité de la femme est réversible à l'arrêt du traitement.

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

Le naproxène peut provoquer une somnolence, des étourdissements, des vertiges, une insomnie, de la fatigue, des troubles visuels ou une dépression. Dans certains cas, cela peut altérer l'aptitude à

conduire un véhicule et/ou à utiliser des machines dangereuses.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Les effets plus sévères pouvant survenir sont les hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4), l'inflammation, l'ulcération, la perforation et l'obstruction du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur, le méléna, l'hématémèse, la stomatite, l'exacerbation de la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4), l'œsophagite, la gastrite et la pancréatite.

Pendant le traitement par le naproxène, les effets indésirables et les symptômes suivants, qui n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement dans tous les cas, ont été observés dans diverses gradations et fréquences.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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)

Système d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
Affections hématologiques et du système lymphatique		Ecchymoses, diminution de la capacité d'agrégation plaquettaire, prolongation du temps de saignement.		Réduction du taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite, anémie aplasique ou hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, granulocytopénie, agranulocytose, éosinophilie, leucopénie.		
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique.		Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Diminution de l'appétit.		
Affections psychiatriques				Insomnie, nervosité, euphorie, rêves étranges, diminution des capacités de concentration, dysfonction cognitive, dépression légère,		

				hallucinations, confusion.		
Affections du système nerveux		Céphalées, étourdissements, somnolence, tête légère.	Paresthésies	Méningite aseptique, œdème de Quincke, convulsions.		
Affections oculaires		Troubles visuels	Vision floue.	Opacification de la cornée, papillite, névrite optique rétrobulbaire, œdème papillaire.		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes.	Vertige, troubles de l'audition.			
Affections cardiaques			Palpitations.	Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque.		
Affections vasculaires				Vascularite.		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		œdème pulmonaire, pneumonie à éosinophiles, asthme.		
Affections gastro-intestinales		Pyrosis, nausées, sensation d'inconfort dans la région épigastrique ou abdominale, constipation, flatulence.	Vomissements, perte de sang dans le tractus gastro-intestinal, ulcère gastroduodéal, stomatite (rarement ulcéreuse), soif, dyspepsie, diarrhée, méléna.	Perforation du tractus gastro-intestinal, ulcères non gastroduodénaux, colite, œsophagite, hématomés, pancréatite, sensation de sécheresse buccale, irritation de la gorge.		gastrite, obstruction, exacerbation de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn
Affections hépatobiliaires			Tests anormaux de la fonction hépatique	Augmentation des taux de transaminases ou de phosphatases alcalines, augmentation des taux de bilirubine, ictère, hépatite,		

				y compris quelques cas d'issue fatale.	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruptions cutanées, prurit.	Purpura.	Alopécie, urticaire, érythème polymorphe, réactions d'hyper-sensibilité à la lumière, y compris porphyrie cutanée tardive, réactions de type porphyrie cutanée tardive et épidermolyse bulleuse, nécrolyse épidermique, érythème noueux, lichen planus, réactions pustuleuses, éruption cutanée liée à l'utilisation des médicaments, syndrome de Stevens-Johnson.	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et				Faiblesse musculaire.	Myalgies, SLE (Systemic

systemiques						lupus erythematosus)
Affections du rein et des voies urinaires				Pollakiurie, protéinurie, néphropathie glomérulaire, néphrite interstitielle, nécrose papillaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, hématurie, augmentation des taux de créatinine sérique, hyperkaliémie.		
Affections des organes de reproduction et du sein						Infertilité chez les femmes
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique.	Transpiration.	Fatigue, baisse de la température corporelle, pyrexie.		malaise

Des cas d'œdème, d'hypertension artérielle et d'insuffisance cardiaque ont été signalés lors de traitements par AINS.

Les études cliniques et les données épidémiologiques indiquent que l'utilisation de naproxène (surtout s'ils sont utilisés longtemps et à une posologie élevée) peut augmenter légèrement le risque de thrombose artérielle (comme un infarctus myocardique et un accident vasculaire cérébral).

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes de surdosage peuvent être : léthargie, étourdissements, somnolence, céphalées, douleur gastrique, gêne abdominale, hémorragie gastro-intestinale, rarement diarrhée, brûlures d'estomac, indigestion, nausées, vomissements, altérations transitoires de la fonction hépatique, lésions hépatiques, hypoprothrombinémie, désorientation, excitation, acouphène, évanouissement, convulsions (rarement), insuffisance rénale aiguë, apnée et acidose métabolique.

Une hypertension, une dépression respiratoire et un coma peuvent survenir après l'ingestion d'AINS mais sont rares.

Dans un cas de surdosage par naproxène, un allongement transitoire du temps de prothrombine suite à une hypoprothrombinémie pouvait être dû à l'inhibition sélective de la synthèse de facteurs coagulants dépendant de la vitamine K.

Quelques patients ont eu des convulsions, mais il n'est pas connu si celles-là étaient liées ou non liées au naproxène. On ne sait pas quelle dose du médicament pourrait mettre la vie en danger.

Des réactions anaphylactoïdes avec l'ingestion thérapeutique d'AINS ont été rapportées, et peuvent survenir suite à un surdosage.

Traitement

Dans un premier temps, le traitement consiste de contrecarrer l'absorption en réalisant un vidage de l'estomac puis en faisant boire au patient de l'eau ou du jus de fruit contenant du charbon activé (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif).

Avec de grandes quantités, un lavage gastrique est indiqué, laissant derrière lui du charbon actif et du sulfate de sodium.

L'équilibre acido-basique doit être soigneusement surveillé afin de détecter la survenue éventuelle d'une acidose métabolique sévère.

Un bon débit urinaire doit être assuré.

Les fonctions rénale et hépatique doivent être étroitement surveillées.

Les patients doivent être observés pendant au moins quatre heures après l'ingestion de quantités potentiellement toxiques.

Les convulsions fréquentes ou prolongées doivent être traitées par diazépam intraveineux.

D'autres mesures peuvent être indiquées par l'état clinique du patient.

Ensuite, on administrera un traitement de soutien et symptomatique.

En raison de son taux de liaison élevé aux protéines, l'hémodialyse ne réduit pas la concentration plasmatique de naproxène. L'hémodialyse peut toutefois toujours être utile chez un patient atteint d'insuffisance rénale ayant pris du naproxène.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire, antirhumatismal non stéroïdien, dérivés arylpropioniques.

Code ATC: M01AE02

Mécanisme d'action

Le naproxène est un analgésique anti-inflammatoire non stéroïdien aux propriétés antipyrétiques comme l'ont démontré des tests classiques effectués chez l'animal.

Le naproxène exerce son activité anti-inflammatoire, même chez les animaux ayant subi une surrenalectomie, ce qui indique que son action ne dépend pas de l'axe hypophyso-surrénalien.

Le naproxène inhibe la prostaglandine synthétase (comme le font d'autres AINS). Toutefois, le mécanisme exact de l'action anti-inflammatoire n'est pas connu.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, l'absorption du naproxène est presque complète et s'effectue assez rapidement au niveau du tractus gastro-intestinal. Après administration orale, les pics de concentrations plasmatiques sont atteints dans 2 à 4 heures en fonction de la prise d'aliments. Le naproxène est principalement présent dans le sang sous forme de médicament inchangé, et est largement lié aux protéines plasmatiques. L'état d'équilibre est atteint dans les 3 jours suivant l'initiation du traitement à une posologie de deux fois par jour.

Distribution

Aux posologies habituelles, le taux de liaison du naproxène aux protéines plasmatiques est supérieur à 99%.

La maladie hépatique alcoolique chronique diminue la concentration plasmatique totale du naproxène, mais la concentration de naproxène non lié augmente. Chez le sujet âgé, la concentration plasmatique non liée de naproxène est augmentée bien que la concentration plasmatique totale reste inchangée.

Biotransformation

30% du naproxène est convertie en 6-O-déméthyl-naproxène dans le foie.

Élimination

En cas d'administration de doses croissantes, l'excrétion urinaire est plus rapide que prévu, par rapport aux valeurs attendues selon un processus linéaire. La demi-vie plasmatique est d'environ 11 à 15 heures. Environ 95% de la dose administrée sont excrétés dans l'urine par la filtration glomérulaire, principalement sous la forme de naproxène, de 6-O-déméthyl-naproxène ou de formes conjuguées de ces substances.

Pharmacocinétiques chez la population spéciale

Insuffisance rénale

Étant donné que le naproxène, ses métabolites et conjugués sont principalement excrétés par les reins, le risque existe que les métabolites de naproxène s'accumulent en cas de présence d'une insuffisance rénale. L'élimination du naproxène est diminuée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. Les médicaments contenant du naproxène ne sont pas recommandés pour utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère ou d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du naproxène chez les enfants de 5-16 ans est similaire à celui observé chez les adultes, même si la clairance est d'habitude plus élevée chez ceux-là. Chez les patients pédiatriques en dessous de 5 ans, aucune étude pharmacocinétique du naproxène n'a été réalisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Cancérogénicité

Le naproxène a été administré avec de la nourriture à des rats Sprague-Dawley pendant 24 mois à des doses de 8, 16 et 24 mg/kg/jour. Il ne s'est pas avéré carcinogène chez le rat.

Mutagénicité

Aucun signe de mutagénicité n'a été observé au cours de tests réalisés sur *Salmonella typhimurium* (5 lignes cellulaires) et *Saccharomyces cerevisiae* (1 ligne cellulaire), ni au cours de tests réalisés sur des lymphomes de souris.

Fertilité

Le naproxène n'a pas influencé la fertilité des rats lors de l'administration de doses orales de 30 mg/kg/jour à des mâles et de doses de 20 mg/kg/jour à des femelles.

Tératogénicité

Le naproxène ne s'est pas avéré tératogène lors de l'administration de doses orales de 20 mg/kg/jour pendant la phase d'organogenèse chez le rat et le lapin.

Reproduction périnatale/postnatale

L'administration orale de doses de 2, 10 et 20 mg/kg/jour de naproxène à des rates gestantes pendant le troisième trimestre de la gestation a résulté en une naissance difficile. Il s'agit d'un effet connu de cette classe de produits, cet effet a aussi été démontré chez des rates gestantes ayant reçu de l'aspirine et de l'indométacine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Glycolate d'amidon sodique
Povidone (E1201)
Oxyde de fer jaune (E172)
Stéarate de magnésium (E470b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Naproxen AB sont disponibles sous plaquettes transparentes en PVC/PE/ PVdC - aluminium et en flacons blancs opaques en PEHD, fermés par un bouchon strié blanc opaque en polypropylène muni d'un opercule (scellé).

Présentations :

Plaquettes : 7, 10, 12, 15, 16, 20, 24, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 et 500 comprimés

Flacons en PEHD :

Naproxen AB 250 mg comprimés : 30, 100, 250 et 1 000 comprimés

Naproxen AB 500 mg comprimés : 30, 100 et 500 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières de disposition et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

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

Naproxen AB 250 mg comprimés : BE531591 - BE531617

Naproxen AB 500 mg comprimés : BE531600 - BE531626

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

Date de première autorisation : 11/04/2016

Date de renouvellement : 18/10/2018

10. DATE DE MISE A JOUR / D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 07/2024.

Date d'approbation du texte : 09/2024.