

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Naproxene Forte EG 550 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de Naproxene Forte EG contient 550 mg de naproxène sodique.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé de Naproxene Forte EG contient 2,18 mmol (environ 50 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés, ovales, blancs, portant une barre de cassure des deux côtés.  
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Pour la plupart des indications, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ne constituent qu'un traitement symptomatique ou de soutien. En effet, l'étiologie exacte de nombreuses affections inflammatoires articulaires reste inconnue. Si l'on connaît la cause de l'inflammation (comme dans le cas de la goutte), il faut bien sûr la traiter.

*Principales indications anti-inflammatoires:*

- Inflammation et douleur, en cas de bursite, de tendinite, de synovite, de ténosynovite, de lumbago, etc. (inflammations abarticulaires, affections inflammatoires de l'appareil locomoteur).
- Affections inflammatoires, s'accompagnant d'une atteinte articulaire: polyarthrite chronique évolutive (arthrite rhumatoïde), arthrite rhumatoïde juvénile, spondylarthrite ankylosante, arthrose à un stade inflammatoire.
- Crise de goutte aigue.

*Principales indications analgésiques:*

Traitement symptomatique des crises migraineuses.

*Chirurgie et traumatologie:*

Inflammation et douleur, consécutives à une chirurgie, une manipulation orthopédique, une extraction dentaire, un traumatisme (par ex., luxation ou entorse), et notamment; réactions inflammatoires et douloureuses, consécutives à l'exercice physique, etc.

*Gynécologie:*

Dysménorrhée, effet antalgique et myorelaxant sur l'utérus, chez les femmes non allaitantes ou en période de post-partum.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### *Adultes*

La dose quotidienne habituelle s'élève à 1 ou 2 comprimés de 550 mg. Ci-dessous, on décrit quelques exemples de schémas thérapeutiques.

#### *Inflammation abarticulaire, intervention chirurgicale, traumatologie*

Dose initiale: 1 comprimé de 550 mg; ensuite, un demi-comprimé, 3 fois par jour.

#### *Traitement symptomatique d'une crise migraineuse aiguë*

1 ½ comprimé, dès l'apparition des premiers symptômes de crise; ensuite, un demi-comprimé à 1 comprimé (mais il faut attendre au moins une demi-heure après la prise de la première dose). Au cours des 24 premières heures, la dose totale ne peut jamais dépasser 2,5 comprimés. Si nécessaire, lors des(du) jour(s) suivant(s), on peut administrer 1 à 2 comprimés, à répartir tout au long de la journée.

#### *Gynécologie*

Dose initiale: 1 comprimé de 550 mg. Ensuite, si nécessaire, une dose quotidienne d'un demi-comprimé à 2 comprimés, jusqu'à la disparition des symptômes.

#### *Affections inflammatoires de l'appareil locomoteur*

En général, on répartit la dose en deux prises par jour, matin et soir. Cette répartition permet de soulager les symptômes prédominants (douleur nocturne ou raideur matinale, par exemple). En traitement initial, on administre au total 1,5 à 2 comprimés par jour. Ensuite, selon l'état du patient, on peut réduire la posologie à 1 comprimé. Lorsqu'on traite à long terme des patients stabilisés, on peut administrer la dose quotidienne totale en une seule prise, à condition que le patient le tolère.

#### *Crise de goutte*

La dose initiale est de 1,5 comprimés. 8 heures plus tard, on administre 1 comprimé. Ensuite, on administre un demi-comprimé, toutes les 8 heures, jusqu'à la fin de la crise de goutte.

#### *Insuffisance rénale et hépatique*

La posologie sera réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Les patients atteints d'insuffisance rénale sont plus sensibles aux effets secondaires des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/min), la pharmacocinétique est comparable à celle des personnes saines.

Cependant, chez ces patients, il faut effectuer un contrôle régulier de la créatinémie ou de la clairance de la créatinine; il faut également maintenir une posologie la plus faible possible. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, on a observé une accumulation des métabolites du naproxène. L'usage du Naproxene Forte EG est donc déconseillé chez ces patients.

#### *Population pédiatrique*

Chez l'enfant de moins de 2 ans, l'innocuité et l'efficacité n'ont été établies.

Concernant le nombre et la répartition des prises chez l'enfant, on peut utiliser les mêmes schémas que ceux décrits chez l'adulte. Cependant, il faut adapter la quantité administrée; 10 mg/kg de poids corporel par jour. Le naproxène sodique ne peut pas être administré à l'enfant de moins de 6 ans. En cas d'arthrite rhumatoïde juvénile, les études cliniques ont cependant démontré que l'on peut déjà utiliser le naproxène (le métabolite actif du naproxène sodique au niveau plasmatique), dès l'âge de deux ans.

### *Patients âgés*

Chez les patients âgés, la fraction libre du naproxène augmente, tandis que sa concentration plasmatique totale reste inchangée. Les implications d'un tel phénomène sont encore inconnues. Chez les patients âgés, il faut envisager une altération de la fonction rénale. Par mesure de prudence, il faut donc évaluer la fonction rénale, avant et après le traitement.

Chez les patients âgés (à partir de 65 ans), la posologie doit être réduite de moitié; dès l'obtention d'une réduction ou d'une disparition des symptômes inflammatoires et de la douleur, il est préférable d'arrêter le traitement dès que possible.

### Mode d'utilisation

Vu l'absorption rapide du sel sodique de naproxène, Naproxene Forte EG est recommandé pour le traitement de la douleur aiguë, lorsqu'un soulagement rapide est nécessaire.

Chez les patients traités par naproxène sodique, la douleur se réduit déjà après 30 minutes.

On peut prendre Naproxene Forte EG par voie orale, à jeun ou avec les repas, et/ou avec les antiacides.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (cf. section 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

### **4.3 Contre-indications**

Les patients présentant une hypersensibilité au naproxène sodique ou naproxène, ainsi que les patients ayant développé une réaction allergique consécutive à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un autre médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (telle que; urticaire, rhinite, crise d'asthme ou polypes nasaux), doivent éviter le naproxène car ces réactions peuvent avoir une issue fatale. Des réactions sévères de type anaphylactique au naproxène ont été rapportées chez de tels patients.

Naproxene Forte EG est également contre-indiqué chez les patients :

- présentant une hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.
- présentant des perforations ou des saignements gastro-intestinaux ou des antécédents, liés à un traitement par AINS antérieur.
- présentant des ulcérations ou des hémorragies gastroduodénales ou des antécédents (au moins 2 épisodes prouvés de saignements ou ulcérations).
- présentant une gastrite congestive ou atrophique.
- présentant une insuffisance cardiaque sévère.
- pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse.

Chez l'enfant de moins de 2 ans, les produits contenant du naproxène ou du naproxène sodique sont contre-indiqués, car leur innocuité n'a pas été établie dans ce groupe de patients.

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

L'utilisation de Naproxene Forte EG avec des AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 sera évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et risques gastro-intestinal et cardiovasculaire ci-dessous).

#### *Ulcération, hémorragies et perforation au niveau gastro-intestinal*

Des lésions de la muqueuse gastro-intestinale peuvent survenir. Les patients sous AINS (comme le naproxène) peuvent développer une toxicité gastro-intestinale sévère, telle que: une irritation gastro-intestinale, une hémorragie, une ulcération et une perforation, pouvant être fatals. Ces symptômes peuvent survenir à tout moment du traitement avec ou sans signes d'avertissement ou antécédents

d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères. Jusqu'ici, les études n'ont pas identifié de sous-ensemble de patients ne présentant aucun risque de développer un ulcère gastroduodéal et des saignements.

Les personnes âgées présentent une augmentation de la fréquence des effets indésirables aux AINS, spécialement les perforations et saignements gastro-intestinaux pouvant être fatals. Les patients attardés mentalement semblent moins bien tolérer les ulcérations et les saignements que les autres. La plupart des événements gastro-intestinaux fatals associés à des AINS sont arrivés dans cette population de patients. Le risque de saignements gastro-intestinaux, ulcérations ou perforations est plus élevé avec l'augmentation des doses d'AINS, chez les patients présentant des antécédents d'ulcères, particulièrement s'il y a eu des complications avec hémorragies et perforations (voir la section 4.3) et chez les personnes âgées. Ces patients commenceront le traitement avec la plus faible dose disponible. Le traitement en association avec des agents protecteurs (par ex. misoprostol, inhibiteurs de la pompe à proton) sera considéré pour ces patients, et également pour les patients nécessitant une faible dose concomitante d'acide acétylsalicylique ou d'autres produits susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir cidessous et la section 4.5).

Les AINS seront administrés avec attention aux patients présentant des antécédents de maladie intestinale inflammatoire (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), étant donné que leur état peut être aggravé (cf. section 4.8). Les patients présentant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, particulièrement lorsqu'ils sont âgés, rapporteront tout symptôme abdominal inhabituel (spécialement les saignements gastro-intestinaux), particulièrement dans les étapes initiales du traitement. Lorsque des perforations ou des saignements gastro-intestinaux surviennent chez les patients recevant Naproxene Forte EG, le traitement sera arrêté.

Chez les patients présentant des antécédents d'affections gastro-intestinales, il faut administrer Naproxene Forte EG sous contrôle médical strict. Des études ouvertes, réalisées chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde et d'une altération gastro-intestinale sévère, et/ou ne tolérant pas les autres AINS habituellement utilisés, ont indiqué que le naproxène était généralement bien toléré.

Comme c'est le cas avec d'autres AINS, l'incidence et la gravité des symptômes gastro-intestinaux peuvent s'accroître, selon la posologie et la durée du traitement par Naproxene Forte EG.

La prudence sera recommandée chez les patients recevant des médicaments concomitantes qui pourraient augmenter le risque d'ulcérations ou de saignements, telles que les corticostéroïdes, les anticoagulants comme la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf. section 4.5).

#### *Précautions chez les personnes âgées*

Les personnes âgées peuvent présenter un risque d'effets indésirables plus élevé que les patients plus jeunes, spécialement les perforations et saignements gastro-intestinaux pouvant être fatals. Chez la personne âgée, la clairance diminue. On recommande donc de leur administrer une dose plus faible (voir rubrique 4.2).

#### Réactions indésirables cutanées graves (SCAR)

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals, en relation avec le traitement par Naproxen EG, ont été rapportés depuis sa mise sur le marché. (cf. section 4.8). Les patients semblent être à risque plus élevé au début du traitement, les réactions survenant dans la plupart des cas dans le premier mois du traitement. Naproxene Forte EG sera arrêté à la première apparition de rash cutané, lésions des muqueuses ou 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 EG, le traitement par Naproxen EG ne doit pas être repris et doit être définitivement arrêté.

### *Réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes)*

Chez les personnes sensibles, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir. Chez les patients présentant ou non des antécédents d'hypersensibilité, ou en cas d'administration d'aspirine, d'autres AINS ou de produits contenant du naproxène, des réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes) peuvent se produire. Ces réactions peuvent également survenir chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke, d'hyperréactivité bronchospastique (par ex. asthme), de rhinite ou de polypes nasaux. Les réactions anaphylactoïdes et l'anaphylaxie sont potentiellement fatales.

Chez les patients présentant ou non des antécédents d'asthme, d'affection allergique ou d'hypersensibilité à l'aspirine, un bronchospasme peut se déclencher.

### *Effets au niveau rénal*

Chez des patients traités par des produits à base de naproxène, on a décrit des cas d'altération de la fonction rénale, d'insuffisance rénale, de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie, de nécrose rénale papillaire, et parfois de syndrome néphrotique. Comme c'est également le cas avec d'autres AINS, la prudence est donc de rigueur lorsqu'on utilise des produits à base de naproxène chez des patients présentant une altération de la fonction rénale ou des antécédents d'affection rénale; en effet, le naproxène inhibe la synthèse des prostaglandines. La prudence est également de rigueur chez les patients présentant une réduction du volume sanguin et/ou de la circulation sanguine rénale: en effet, la circulation rénale se maintient grâce aux prostaglandines rénales. Chez ces patients, l'administration de produits contenant du naproxène ou d'autres AINS peut réduire la formation de ces prostaglandines rénales. Cette réduction est proportionnelle à la dose administrée et peut donner lieu à une décompensation rénale aiguë ou à une insuffisance rénale. Ce risque est maximal chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, une hypovolémie, une insuffisance cardiaque, des troubles de la fonction hépatique, une déplétion sodée, ainsi que chez les patients traités par diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et chez les personnes âgées. Généralement, un rétablissement de l'état antérieur se produira à l'arrêt du traitement par naproxène. Chez ces patients, une grande prudence est donc de rigueur. Au cours de l'administration de produits contenant du naproxène, on recommande de surveiller les taux sériques de créatinine et/ou la clairance de la créatinine et les patients seront convenablement hydratés. Eventuellement, chez ces patients, afin de limiter le risque d'accumulation excessive des métabolites du naproxène, on peut réduire la posologie quotidienne.

Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, il est déconseillé d'utiliser des produits à base de naproxène, car chez ces patients, les métabolites du naproxène subissent une accumulation.

Vu le taux élevé de liaison aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne réduit pas les concentrations plasmatiques du naproxène.

### *Effets hépatiques*

Comme c'est le cas avec d'autres AINS, des anomalies d'un seul ou de plusieurs tests de fonction hépatique peuvent survenir. Il est possible que ces anomalies soient consécutives à une hypersensibilité plutôt qu'à une toxicité directe. Au cours d'une administration de naproxène ou d'autres AINS, on a rapporté des réactions hépatiques sévères, telles que ictère et hépatite, avec quelques cas d'hépatite mortelle. On a également rapporté une réactivité croisée.

### *Hématologie*

Le naproxène diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Lors de la détermination du temps de saignement, il faut donc en tenir compte. En cas d'administration de produits contenant du naproxène, il faut suivre attentivement les patients présentant des troubles de la coagulation, ainsi que les personnes recevant un traitement interférant avec l'hémostase. En cas d'administration concomitante de produits à base de naproxène, les patients présentant un risque hémorragique accru et les patients sous anticoagulants (par ex. dérivés coumariniques) peuvent courir un risque plus élevé d'hémorragies.

### *Effets antipyrétiques*

Les effets antipyrétique et anti-inflammatoire du naproxène peuvent réduire la fièvre et les symptômes inflammatoires, qui perdent ainsi leur valeur diagnostique.

### *Stéroïdes*

Au cours du traitement, si l'on réduit ou si l'on arrête l'administration de stéroïdes, il faut le faire lentement. Afin de détecter les effets indésirables éventuels, incluant des signes d'insuffisance corticosurrénale ou une aggravation des symptômes d'arthrite, il faut suivre étroitement les patients.

### *Effets oculaires*

Au cours des études, on n'a observé aucune anomalie oculaire, pouvant être attribuée à l'administration du naproxène.

Dans de rares cas, chez les patients utilisant des AINS, y compris le naproxène, on a rapporté des anomalies telles que papillite, névrite optique rétrobulbaire et papilloedème. Cependant, on n'a pu établir aucun lien étiologique. Par conséquent, tout patient traité par un produit à base de naproxène et développant des troubles visuels, doit subir un examen oculaire.

### *Sodium*

Naproxene Forte EG contient 50 mg de sodium par comprimé pelliculé, ce qui équivaut à 2,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

### *Rétention de fluide/sodium dans les circonstances cardiovasculaires et oedème périphérique*

Lors d'études de métabolisme, on n'a rapporté aucune rétention sodique. Cependant, lors d'une prise de naproxène, il est possible que les patients atteints d'insuffisance cardiaque courent un risque plus important. La prudence est requise chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, étant donné qu'une rétention de fluide et un oedème ont été rapportés en association avec les AINS.

Un oedème périphérique a été observé chez certains patients prenant Naproxene Forte EG ou d'autres AINS.

### *Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires*

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

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que ces données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1000 mg par jour) serait associée à un risque moindre, le risque ne peut être totalement exclu.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique et/ou des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ne devront être traités par le naproxène qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

### *Association à d'autres AINS*

Vu le risque cumulatif d'effets indésirables sévères, occasionnés par les AINS, il est déconseillé d'associer des produits contenant du naproxène et d'autres AINS.

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

Certains antiacides activent la résorption du naproxène (bicarbonate de sodium, hydroxyde d'aluminium avec du magnésium). D'autres l'inhibent, de manière peu (carbonate de magnésium) ou plus importante (oxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium). Sur le plan clinique, ces phénomènes n'ont généralement qu'une faible signification.

L'administration concomitante de colestyramine peut ralentir l'absorption du naproxène, mais l'absorption totale reste inchangée.

La prise de nourriture peut ralentir l'absorption du Naproxene Forte EG, mais l'absorption totale reste inchangée.

L'administration simultanée de naproxène avec d'autres AINS, y compris les salicylés et les pyrazolés, augmente le risque d'altération digestive et doit être évitée.

Le naproxène est fortement lié à l'albumine plasmatique; il possède donc des possibilités théoriques d'interagir avec d'autres médicaments se liant à l'albumine tels que les anticoagulants coumariniques, les sulfonurées, les hydantoïnes, les autres AINS et l'aspirine. Les patients recevant simultanément du naproxène et une hydantoïne, un sulfonamide ou une sulfonurée seront observés pour un ajustement de la dose si nécessaire.

Les études cliniques n'ont pu démontrer aucune interaction entre le naproxène sodique et les médicaments coumariniques ou les hypoglycémisants oraux. Cependant, il faut rester vigilant, car avec d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), on a mentionné des interactions. Les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants, tels que la warfarine. De plus, en cas d'utilisation d'anticoagulants oraux, on a observé, en plus de l'effet antiagrégant exercé par les AINS sur les plaquettes sanguines, un allongement du temps de saignement, causé par ces anticoagulants; pour cette raison, le risque hémorragique est accru (surtout s'il existe déjà des lésions ulcéreuses gastro-intestinales).

Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et allongent le temps de saignement. L'association du naproxène avec les anticoagulants et la ticlopidine augmente le risque hémorragique, surtout en cas de lésions de la muqueuse gastro-intestinale. Il faut effectuer un contrôle régulier du taux de prothrombine.

La prudence est conseillée lorsque le probenecid est administré de façon concomitante, étant donné que des augmentations des concentrations plasmatiques et de la demi-vie du naproxène ont été rapportées avec cette association.

La prudence est conseillée lorsque le méthotrexate est administré de façon concomitante, étant donné qu'on a rapporté que le naproxène et d'autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines réduisent la clairance du méthotrexate et donc, accroissent peut-être sa toxicité.

Naproxene Forte EG peut diminuer l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'ECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'utilisation concomitante d'AINS et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peut augmenter le risque de dysfonctionnement rénal, particulièrement chez les patients présentant une fonction rénale médiocre.

On a parfois remarqué une certaine inhibition de l'action des diurétiques de l'anse, comme la furosémide, ou de ceux agissant au niveau du tube distal comme la spironolactone.

Une diminution modérée de l'efficacité antihypertensive du propranolol et des bêta-bloquants peut survenir. Le contrôle de la pression artérielle permettra d'exclure cette interaction.

Des études in vitro ont montré une interférence avec le métabolisme de la zidovudine, résultant en des concentrations plasmatiques de zidovudine plus élevées. De ce fait, la possibilité de réduire les doses de zidovudine doit être envisagée.

Dans quelques cas, après l'administration de naproxène sodique, on a observé une diminution de la clairance rénale du lithium; une augmentation des taux sanguins de lithium est donc possible. Si l'on associe le naproxène sodique au lithium, il faut être attentif à la survenue de symptômes d'intoxication, et il faut effectuer un contrôle régulier de la lithémie.

Au niveau plasmatique, le thiopental et les hydantoïnes ne pourraient être libérés que sous l'influence de doses extrêmement fortes de naproxène sodique, et pourraient provoquer des symptômes de surdosage.

L'administration concomitante de corticostéroïdes augmente le risque de lésions gastro-intestinales dues aux AINS.

La néphrotoxicité de la ciclosporine est potentialisée.

Les AINS pourraient contrecarrer l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique.

Le risque de saignements gastro-intestinaux est augmenté (cf. section 4.4), lorsque des agents antiplaquettaires et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont combinés aux AINS.

#### *L'acide acétylsalicylique*

Les données de pharmacodynamique clinique suggèrent que la prise concomitante de naproxène, sur une période de plus d'un jour, inhibe l'effet de faible dose d'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.

#### *Tests biochimiques*

Le temps de saignement est allongé.

Concernant le dosage des 17-cétostéroïdes, une interférence par artéfact est possible. Il est donc indiqué d'interrompre le traitement 48 heures avant d'effectuer des tests de la corticosurrénale.

Le dosage urinaire de l'acide 5-hydroxy-indolacétique peut présenter des anomalies. Les tests hépatiques peuvent également être perturbés; rarement, les résultats se situent au-dessus des valeurs normales.

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

### Grossesse

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. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés après le traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Dès lors, durant les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres de la grossesse, le naproxen ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue. Dans le cas où le naproxen est administré chez la femme souhaitant être enceinte ou au cours des 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres de grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.

Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition au 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 de constriction du canal artériel.

### *Troisième trimestre de grossesse*

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

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);

## Résumé des caractéristiques du produit

- une dysfonction rénale (voir ci-dessus);
- peuvent exposer la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à:
- un risque d'allongement du temps de saignement, par un effet antiagrégant pouvant se manifester même à très faibles doses.
  - une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou un allongement de la durée du travail.

Par conséquent, le naproxène est contre-indiqué pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3 et 5.3).

Comme avec d'autres médicaments de ce type, le naproxène produit un retard de la parturition chez l'animal.

### *Travail et accouchement*

Les produits contenant du naproxène ne sont pas recommandés pendant le travail et l'accouchement parce que, par son effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, le naproxène peut affecter défavorablement la circulation foetale et inhiber les contractions utérines, augmentant donc le risque d'hémorragie utérine.

### Allaitement

L'anion naproxène a été trouvé dans le lait des femmes qui allaitent à une concentration d'approximativement 1% de celle trouvée dans le plasma. En raison des effets indésirables possibles, sur les nouveau-nés, des médicaments inhibant les prostaglandines, l'utilisation chez les femmes qui allaitent n'est pas recommandée.

### Fertilité

Comme tout inhibiteur de la synthèse de la cyclooxygénase/prostaglandine, le naproxène peut réduire la fertilité et n'est pas recommandé chez les femmes qui tentent de concevoir. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou dont on recherche les causes de l'infertilité, l'arrêt de Naproxène Forte EG devra être envisagé.

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

Certains patients peuvent souffrir de somnolence, étourdissements, vertiges, insomnie ou dépression avec l'usage de Naproxène Forte EG. Si des patients subissent ces effets indésirables ou d'autres effets similaires, ils feront preuve de prudence en exécutant des activités qui demandent de la vigilance.

## **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants sont ceux les plus fréquemment observés avec Naproxène Forte EG:

### *Affections gastro-intestinales*

Douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, brûlures d'estomac, nausée

### *Affections du système nerveux*

Étourdissements, somnolence, céphalées, évanouissements

### *Affections oculaires*

Troubles visuels

### *Affections de l'oreille et du labyrinthe*

Troubles de l'ouïe, acouphène, vertiges

### *Affections cardiaques*

Palpitations

## Résumé des caractéristiques du produit

### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Dyspnée

### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Ecchymoses, démangeaisons (prurit), purpura, éruptions cutanées, sueurs

### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Oedème, sensation de soif

Les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés:

### *Affections gastro-intestinales*

Ulcérations, saignements gastro-intestinaux et/ou perforation (parfois fatals, particulièrement chez les personnes âgées), obstruction du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur, inflammation (voir rubrique 4.4). OEsophagite, gastrite, pancréatite, stomatite, aggravation d'une colite ulcérate et d'une maladie de Crohn, vomissements, flatulence, mélaena, hématomène

### *Infections et infestations*

Méningite à liquide clair

### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Agranulocytose, aplasie médullaire, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie

### *Affections du système immunitaire*

réactions anaphylactoïdes

### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Hyperkaliémie

### *Affections psychiatriques*

Dépression, rêves anormaux, insomnie

### *Affections du système nerveux*

Névrite optique rétrobulbaire, convulsions, troubles cognitifs, incapacité à se concentrer

### *Affections oculaires*

Opacité cornéenne, papillite et oedème papillaire

### *Affections de l'oreille et du labyrinthe*

Détérioration de l'ouïe

### *Affections cardiaques*

Une insuffisance cardiaque a été rapportée en association avec les AINS, insuffisance cardiaque congestive.

### *Affections vasculaires*

Vascularite, oedème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Oedème pulmonaire, asthme, pneumopathie éosinophile

### *Affections hépatobiliaires*

Hépatite (certains cas d'hépatite ont été fatals), jaunisse

## Résumé des caractéristiques du produit

### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Alopécie, nécrolyse épidermique, très rarement syndrome de Lyell, érythème polyforme, réactions bulleuses incluant le syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, éruption attachée au médicament, lichen plan, réaction pustuleuse, rash cutané, lupus érythémateux disséminé (LED), urticaire, réactions de photosensibilité, incluant de rares cas ressemblant à une porphyrie cutanée tardive (“pseudoporphyrie”) ou à une épidermolyse bulleuse simple et œdème de Quincke. Si une fragilité de la peau, une formation d’ampoules, ou d’autres symptômes suggestifs d’une pseudoporphyrie apparaissent, le traitement sera arrêté et le patient surveillé.

Fréquence : inconnue - éruption pigmenté fixe

Fréquence : non connue - réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4)

### *Affections musculo-squelettiques et systémiques*

Myalgie, faiblesse musculaire

### *Affection du rein et des voies urinaires*

Hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, maladie rénale, insuffisance rénale, nécrose papillaire rénale

### *Affections des organes de reproduction et du sein*

Infertilité

### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Pyrexie (frissons et fièvre), malaise

### *Investigations*

Anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation de la créatinine sérique

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

### 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 (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes et signes*

Un surdosage significatif en naproxène peut provoquer des vertiges, une somnolence, des douleurs épigastriques, une gêne abdominale, une indigestion, des nausées, des troubles transitoires de la fonction hépatique, une hypoprothrombinémie, une dysfonction rénale, une acidose métabolique, des apnées, une désorientation ou des vomissements. Dans de rares cas, on a rapporté des convulsions, mais on ignore si elles étaient réellement attribuables au naproxène.

Des saignements gastro-intestinaux peuvent survenir. Hypertension, insuffisance rénale aiguë, dépression respiratoire et coma peuvent apparaître après l'ingestion d'AINS, mais sont rares. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées avec l'ingestion thérapeutique d'AINS, et peuvent survenir suite à un surdosage.

#### *Traitement*

Si, volontairement ou par inadvertance, un patient ingère une quantité importante de produits à base de naproxène, il faut effectuer un lavage gastrique et prendre les mesures de soutien habituelles.

Il n'y a pas d'antidotes spécifiques. Prévenir davantage d'absorption (par ex. charbon activé) peut être indiqué chez les patients vus dans les 4 heures de l'ingestion avec symptômes ou suite à un important surdosage. Selon des études animales, l'administration de 50 à 100 g de charbon actif dans une suspension aqueuse, réalisée en 15 minutes et dans les 2 heures suivant la prise, réduirait fortement l'absorption du médicament. Une diurèse forcée, une alcalinisation des urines, une hémodialyse ou une hémoperfusion peuvent ne pas être d'une grande utilité, en raison du degré élevé de liaison aux protéines.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Dérivés arylpropioniques, code ATC: M01A E02.

Naproxene Forte EG est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien. Il possède des propriétés analgésiques et antipyrétiques. La substance active du Naproxene Forte EG 550 mg comprimés pelliculés est le *sel sodique de naproxène*, le 2-(6-méthoxyl-2-naphtyl)-acide propionique.

Naproxene Forte EG inhibe la cyclo-oxygénase, une enzyme transformant l'acide arachidonique en prostaglandines. Ces prostaglandines sont impliquées dans le mécanisme de la réaction inflammatoire, de la douleur et de la fièvre.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

L'absorption gastro-intestinale s'effectue rapidement; cependant, elle diminue en présence de nourriture. Après 20 minutes, le taux plasmatique actif est atteint; le pic plasmatique est atteint dans l'heure suivant la prise du médicament.

Elle est également légèrement modifiée par certains médicaments (cf. section 4.5).

#### Distribution

Le temps de demi-vie biologique est de 12 à 15 heures.

Les taux sériques sont proportionnels à la dose administrée. Aux posologies habituelles, le taux de liaison du naproxène sodique aux protéines plasmatiques est supérieur à 99%. La molécule présente une bonne pénétration tissulaire, surtout au niveau du tissu synovial. Dans l'exsudat inflammatoire, elle reste présente pendant une longue durée.

#### Biotransformation

Le produit subit principalement une métabolisation hépatique (conjugaison et/ou oxydation).

#### Elimination

L'excrétion du produit conjugué, oxydé ou libre (10%), s'effectue quasi exclusivement par voie rénale (97 à 99%). L'activité biologique du produit oxydé est faible et négligeable.

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

Résumé des caractéristiques du produit

Aucune donnée disponible.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline – Polyvidone (PVP K-30) – Talc – Silice précipitée – Stéarate de magnésium - Opadry OY-S-7399.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

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

Plaquette en Alu-PVC/PVDC contenant 10, 30 ou 60 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

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

BE193672

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

Date de première autorisation: 27/04/1998

Résumé des caractéristiques du produit

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

Date d'approbation du texte: 07/2024

Date de mise à jour du texte: 07/2024