

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Naprosyne Enteric Coated 250 mg comprimés gastro-résistants  
Naprosyne Enteric Coated 500 mg compriméss gastro-résistants

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le naproxène.

1 comprimé de Naprosyne Enteric Coated 250 mg contient 250 mg de naproxène.

1 comprimé de Naprosyne Enteric Coated 500 mg contient 500 mg de naproxène.

#### Excipients:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés gastro-résistants.

Naprosyne Enteric Coated 250 mg : comprimés gastro-résistants ronds, biconvexes, blancs et marqués "NPR EC 250" en noir sur un côté.

Naprosyne Enteric Coated 500 mg : comprimés gastro-résistants oblongs, blancs et marqués "NPR EC 500" en noir sur un côté.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne constituent qu'un traitement symptomatique ou une thérapeutique d'appoint dans la plupart de leurs indications car l'étiologie exacte de nombreuses affections inflammatoires des articulations reste indéterminée.

. Lorsque l'origine du phénomène inflammatoire est connue, il convient bien entendu de la supprimer.

. Indications principalement anti-inflammatoires:

- la polyarthrite chronique évolutive (ou polyarthrite rhumatoïde);
- la polyarthrite rhumatoïde juvénile;
- la spondylarthrite ankylosante;
- poussées inflammatoires aiguës d'arthrose
- bursite, tendinite, synovite, ténosynovite

. Indications à visée principalement analgésique:

- les états inflammatoires et douloureux après traumatisme ou chirurgie.

Naprosyne Enteric Coated n'est pas recommandé dans le traitement de la crise de goutte, ni pour le traitement initial de la douleur aiguë en raison du retard de sa résorption.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### a) Adulte

La marge posologique courante est de 500 à 1000 mg par jour.  
Quelques schémas à titre d'exemple.

Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, une prise biquotidienne modulée en fonction de la symptomatologie est suffisante. Au début l'on donnera 750 à 1000 mg par jour, ensuite en fonction de l'état du patient, la posologie pourra être réduite à 500 mg/jour. Ces doses peuvent être données en une seule prise si le patient s'en accomode. Dans le cas d'une poussée inflammatoire aiguë de l'arthrose, le traitement doit être de courte durée.

Bursite, tendinite, synovite, ténosynovite, chirurgie et traumatologie

500 mg comme dose de départ, puis 250 mg 3 fois par jour conviennent.

#### b) Population pédiatrique

L'innocuité de Naprosyne Enteric Coated n'a pas été établie en usage pédiatrique.

#### c) Personne âgée

Chez la personne âgée (à partir de 65 ans), la posologie doit être réduite de moitié.

### Mode d'administration

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par une durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (cf. section 4.4).

La substance active des comprimés de Naprosyne Enteric Coated étant libérée dans l'intestin, son absorption s'en trouve retardée. Ainsi, une dose administrée le soir procurera une concentration plasmatique plus élevée le matin suivant.

Naprosyne Enteric Coated peut être administré oralement à jeun ou avec un repas et/ou des antiacides. Pour maintenir l'intégrité de l'enrobage entérique, le comprimé Naprosyne Enteric Coated ne sera pas cassé, écrasé ou mâché pendant l'ingestion.

La posologie sera réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ou chez les personnes âgées. Une accumulation des métabolites du naproxène ayant été observée chez les patients présentant une clairance de base à la créatinine inférieure à 30 ml/minute, Naprosyne Enteric Coated n'est pas recommandé chez de tels patients.

## 4.3 Contre-indications

Les sujets ayant eu une hypersensibilité au naproxène ou au naproxène de sodium de même que ceux ayant présenté une réaction allergique, telle qu'urticaire, rhinite, crise d'asthme, ou des polypes nasaux lors de la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un autre AINS, 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.

S'abstiendront également, les individus présentant:

- une hypersensibilité à l'un des excipients de la préparation mentionnés à la rubrique 6.1
- une clairance de base à la créatinine inférieure à 30 ml/min,
- des perforations ou des saignements gastro-intestinaux ou des antécédents, liés à un traitement par AINS antérieur,

- des ulcérations ou des hémorragies gastroduodénales ou des antécédents (au moins 2 épisodes prouvés de saignements ou ulcérations),
- une gastrite congestive ou atrophique,
- une insuffisance cardiaque sévère.

L'innocuité n'ayant pas été établie, Naprosyne Enteric Coated est contre-indiqué chez les enfants.

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

L'utilisation de Naprosyne Enteric Coated 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 (cf. section 4.2 et risques gastro-intestinal et cardiovasculaire ci-dessous).

##### **Ulcération gastro-intestinale, saignements et perforation**

Des saignements gastro-intestinaux, ulcérations et perforations, pouvant être fatals, ont été rapportés avec tous les AINS, y compris Naprosyne Enteric Coated à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes avertisseurs ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves. 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 débilisés 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 ci-dessous 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 Naprosyne Enteric Coated, le traitement sera arrêté.

Chez les patients avec des antécédents de maladie gastro-intestinale, Naprosyne Enteric Coated sera administré sous surveillance étroite. Des études ouvertes chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde et souffrant d'un dysfonctionnement gastro-intestinal important et/ou étant intolérants à d'autres AINS communément utilisés ont indiqué que Naprosyne Enteric Coated est généralement bien toléré.

Au cours des essais cliniques, le nombre de patients recevant Naprosyne Enteric Coated qui développèrent des symptômes gastro-intestinaux était diminué par rapport aux patients recevant du naproxène sous d'autres formes. Le nombre de patients qui se retirèrent prématurément en raison de symptômes gastro-intestinaux était réduit parmi ceux qui recevaient Naprosyne Enteric Coated.

Comme avec d'autres AINS, l'incidence et la sévérité des complications gastro-intestinales peuvent augmenter si la dose et la durée du traitement par Naprosyne Enteric Coated sont augmentées.

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 présentent une augmentation de la fréquence des effets indésirables aux AINS, spécialement les perforations et saignements gastro-intestinaux pouvant être fatals. Chez les personnes âgées, la clairance est réduite. L'utilisation d'une gamme posologique plus basse est recommandée (cf. section 4.2).

### **Réactions cutanées**

Des réactions cutanées graves, certaines fatales, y compris dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, et le syndrome de Lyell et de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées très rarement en association avec l'utilisation des AINS (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. Naprosyne Enteric Coated 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 un syndrome de Lyell ou un DRESS lors de l'utilisation d'Apranax, le traitement par Apranax ne doit pas être repris et doit être définitivement arrêté.

### **Réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes)**

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les individus sensibles. Des réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes) peuvent apparaître, à la fois, chez les patients avec ou sans antécédents d'hypersensibilité ou lors d'exposition à l'aspirine, d'autres AINS ou des produits contenant du naproxène. Elles peuvent aussi survenir chez les individus présentant des antécédents d'œdème de Quincke, réactivité bronchospastique (par ex. asthme), rhinite et polypes nasaux. Des réactions anaphylactoïdes, comme l'anaphylaxie, peuvent avoir une issue fatale.

Un bronchospasme peut être précipité chez les patients souffrant ou ayant des antécédents d'asthme ou de maladie allergique ou de sensibilité à l'aspirine.

### **Effets rénaux**

On a rapporté 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 associé à Naprosyne Enteric Coated.

Comme avec d'autres AINS, Naprosyne Enteric Coated sera utilisé avec précaution chez les patients présentant une détérioration de la fonction rénale ou des antécédents de maladie des reins en raison du fait que le naproxène est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines. La prudence sera observée chez les patients se trouvant dans des états menant à une réduction du volume sanguin et/ou de la perfusion rénale, les prostaglandines rénales ayant un rôle positif sur le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration de Naprosyne Enteric Coated ou d'autres AINS peut provoquer une réduction dose-dépendante de la formation de prostaglandines rénales et peut précipiter la décompensation rénale déclarée ou l'insuffisance. Les patients présentant les risques les plus élevés sont ceux présentant une détérioration de la fonction rénale, une hypovolémie, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement hépatique, une déplétion des sels, ceux prenant des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les personnes âgées. L'arrêt de la prise de Naprosyne Enteric Coated est habituellement suivi du rétablissement de l'état avant le traitement. Naprosyne Enteric Coated sera utilisé avec une grande prudence chez de tels patients et le monitoring de la créatinine sérique et/ou de la clairance de la créatinine est conseillé et les patients seront convenablement hydratés. Une réduction de la posologie quotidienne sera considérée pour éviter la possibilité d'accumulation excessive de métabolites du naproxène chez ces patients.

Naprosyne Enteric Coated n'est pas recommandé chez les patients présentant une clairance de base de la créatinine de moins de 30 ml/min, en raison de l'accumulation de métabolites du naproxène observée chez de tels patients.

L'hémodialyse ne diminue pas la concentration plasmatique du naproxène en raison du degré élevé de sa liaison aux protéines.

### **Effets hépatiques**

Comme avec d'autres AINS, 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.

### **Hématologie**

Le naproxène diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Cet effet sera gardé à l'esprit lorsque les temps de saignement seront déterminés. Les patients qui présentent des désordres de la coagulation ou reçoivent un traitement qui interfère avec l'hémostase seront observés attentivement si Naprosyne Enteric Coated est administré. Les patients présentant un risque élevé de saigner et ceux sous traitement d'anticoagulation (par ex. dérivés dicoumarol) peuvent présenter une augmentation du risque de saignements si Naprosyne Enteric Coated est administré de façon concomitante.

### **Effets antipyrétiques**

Les activités antipyrétiques et anti-inflammatoires du naproxène peuvent réduire la fièvre et l'inflammation, diminuant donc leur utilité en tant que signes diagnostiques.

### **Stéroïdes**

Si la dose de stéroïdes est réduite ou supprimée pendant le traitement, elle sera réduite lentement et les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'effets indésirables, y compris l'insuffisance surrénale et l'exacerbation des symptômes de l'arthrite.

### **Effets oculaires**

Les études n'ont pas montré de modifications oculaires attribuables à l'administration de Naprosyne Enteric Coated. Dans de rares cas, des troubles oculaires indésirables incluant la papillite, la névrite optique rétrobulbaire et l'œdème papillaire, ont été rapportés chez les utilisateurs d'AINS y compris Naprosyne Enteric Coated, bien qu'une relation de cause à effet ne puisse être établie; en conséquence, les patients qui développent des troubles visuels pendant le traitement par Naprosyne Enteric Coated subiront un examen ophtalmologique.

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

Bien que la rétention de sodium n'a pas été rapportée dans les études métaboliques, il est possible que les patients présentant une fonction cardiaque douteuse ou déficiente puissent présenter un risque plus élevé en prenant Naprosyne Enteric Coated. 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 œdème ont été rapportés en association avec les AINS.

Un œdème périphérique a été observé chez certains patients prenant Naprosyne Enteric Coated 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, au vu des cas de rétention hydrosodée et d'œdème 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).

#### **Précautions liées à la 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 Naprosyne Enteric Coated devra être envisagé.

#### **Association avec d'autres AINS**

L'association de Naprosyne Enteric Coated avec d'autres AINS n'est pas recommandée en raison des risques cumulatifs d'induire de graves effets indésirables liés aux AINS.

#### **Teneur en 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'interactions**

Certains antiacides activent la résorption du naproxène (bicarbonate de soude, hydroxyde d'aluminium avec du magnésium); d'autres la réduisent légèrement (carbonate de magnésium) ou plus nettement (oxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium). Dans l'ensemble ces phénomènes sont cliniquement peu significatifs.

L'administration concomitante de cholestyramine peut retarder la résorption du naproxène mais n'affecte pas son ampleur.

L'administration de nourriture peut retarder la résorption du naproxène mais n'affecte pas son ampleur.

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 sulphonylurées, les hydantoïnes, les autres AINS et l'aspirine. Les patients recevant simultanément Naprosyne Enteric Coated et une hydantoïne, un sulfonamide ou une sulphonylurée seront observés pour un ajustement de la dose si nécessaire.

#### **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.

Bien qu'aucune interaction significative n'a été observée dans les études cliniques portant sur le naproxène et les anticoagulants coumariniques, les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants, tels que la warfarine. Le naproxène diminue l'agrégation plaquettaire et allonge le temps de saignement. Cet effet sera gardé à l'esprit lors de la détermination du temps de saignement.

L'effet antiagrégant plaquettaire des AINS et l'allongement du temps de saignement s'ajoutant aux effets des anticoagulants et de la ticlopidine, les risques d'hémorragies, spécialement en cas de lésions

des muqueuses digestives, sont accrus. Le taux de prothrombine sera contrôlé régulièrement.

La prudence est conseillée lorsque le probénécide 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.

Comme pour les IECA, l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un AINS peut potentialiser le risque de détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë et une augmentation du taux de potassium sérique, plus particulièrement chez les patients avec une fonction rénale détériorée. Cette combinaison devrait être administrée avec prudence, plus particulièrement chez les personnes âgées (cf. section 4.4).

Naprosyne EC peut diminuer l'effet antihypertenseur 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 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.

Une inhibition de la clairance rénale du lithium conduisant à l'augmentation des concentrations plasmatiques du lithium a été rapportée.

On a suggéré que Naprosyne Enteric Coated soit temporairement arrêté 48 heures avant que les tests de la fonction surrénale soient effectués, parce que le naproxène peut interférer artificiellement avec certains tests portant sur les 17-cétostéroïdes. Similairement, le traitement par Naprosyne Enteric Coated peut interférer avec certains essais urinaires portant sur l'acide 5-hydroxy-indolacétique (SHIAA).

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.

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

##### **Grossesse**

À partir de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse, l'utilisation du naproxène peut provoquer des oligoamnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Cela peut se produire peu de temps après l'instauration du traitement et est généralement réversible lorsque la prise du médicament est interrompue. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés après un traitement durant le deuxième trimestre, la plupart d'entre eux s'étant résolus après l'arrêt du traitement. Par conséquent, pendant le

premier et le deuxième trimestre de la grossesse, le naproxène ne sera administré qu'en cas de nécessité claire. Si le naproxène est utilisé par une femme essayant de concevoir, ou pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la dose sera maintenue aussi faible et la durée de traitement aussi courte que possible. Une surveillance prénatale des oligoamnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition au naproxène pendant plusieurs jours à compter de la 20<sup>e</sup> semaine de gestation. Le traitement avec le naproxène doit être arrêté si des oligoamnios ou une constriction du canal artériel sont observés.

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

le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus) ;

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

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

Par conséquent, le naproxène est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3). Le naproxène ne sera administré que si nécessaire pendant les deux premiers trimestres de la grossesse.

### **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 fœtale et inhiber les contractions utérines, augmentant donc le risque d'hémorragie utérine.

### **Mères qui allaitent**

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.

### **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 Naprosyne Enteric Coated. 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 Naprosyne Enteric Coated:

*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.

*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* : œdème, 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). Œsophagite, gastrite, pancréatite, stomatite, aggravation d'une colite ulcéreuse et d'une maladie de Crohn, vomissements, flatulence, mélaena, hématomène.

*Infections* : 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 œdème 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. Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS. 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 longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral)(cf. section 4.4).

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : œdème pulmonaire, asthme, pneumopathie éosinophile.

*Affections hépatobiliaires* : hépatite (certains cas d'hépatite ont été fatals), jaunisse.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : alopecie, nécrolyse épidermique, très rarement syndrome de Lyell, érythème polymorphe, réactions bulleuses incluant le syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4), 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 suggérant une pseudoporphyrie apparaissent, le traitement sera arrêté et le patient surveillé.

*Fréquence: indéterminée: éruption pigmenté fixe.*

*Affections musculo-squelettiques et systémiques* : myalgie, faiblesse musculaire.

*Affections 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.

### **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:

#### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

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

Division Vigilance :

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

E-mail: [adr@fagg-afmmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9 Surdosage**

#### **Symptômes et signes**

Un surdosage significatif du naproxène peut être caractérisé par des étourdissements, de la somnolence, des douleurs épigastriques, une incommodité abdominale, une indigestion, des nausées, des altérations transitoires de la fonction hépatique, une hypoprothrombinémie, un dysfonctionnement rénal, une acidose métabolique, de l'apnée, une désorientation ou des vomissements. Peu de patients ont souffert de convulsions, mais on ne sait pas si, oui ou non, celles-ci étaient liées 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**

Suite à un surdosage par AINS, les patients seront pris en charge par un traitement symptomatique et des mesures de support. 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. 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique:

Le naproxène ou acide (+)-(méthoxy-6-naphtyl-2)2-propionique est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Il est aussi antipyrétique et analgésique. Il appartient à la classe des dérivés arylpropioniques.

Code ATC : M01AE02

Il inhibe la cyclo-oxygénase, enzyme qui transforme l'acide arachidonique en certaines prostaglandines, substances impliquées dans la médiation inflammatoire, dans la douleur et la pyrogenèse.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les comprimés de Naprosyne Enteric Coated sont recouverts d'une couche acido-résistante et ne se délitent donc rapidement que lorsqu'ils ont atteint l'intestin grêle. L'absorption est ensuite rapide et complète. Ceci permet d'éviter des effets délétères directs sur la muqueuse gastrique.

La délitation retardée est utile aux patients présentant un risque accru de lésions gastro-intestinales (patients âgés, débilisés,...) ou chez qui une dissolution gastrique n'est pas souhaitable.

Puisque le naproxène à enrobage entérique est libéré et absorbé dans l'intestin, son absorption est donc retardée par rapport à des comprimés non enrobés. Une dose vespérale procurera une concentration plasmatique matinale plus élevée.

La signification clinique de ceci n'a pas encore été complètement élucidée. Néanmoins, une certaine diminution de la raideur articulaire matinale a été observée.

Lors de la prise à jeun de cette formulation, les taux sériques maximums, sont atteints après 4 heures.

La rapidité de l'absorption est diminuée par la prise simultanée d'aliments.

La demi-vie du naproxène se situe entre 12 et 15 h.

Dans le champ thérapeutique, les taux sériques dépendent des doses données et leurs sont proportionnels.

Aux doses usuelles, le naproxène est fixé à plus de 99% sur les protéines plasmatiques.

La molécule diffuse bien dans les tissus ; en particulier au niveau synovial où elle se maintient plus longtemps. La situation est fort similaire au niveau des exsudats inflammatoires.

La métabolisation est essentiellement hépatique. On retrouve dans les urines des glucurono-conjugés ( $\pm 80\%$ ) dont environ un quart (22%) est formé par le catabolite 6-O-desméthylnaproxène qui est très peu actif.

Environ 10% du naproxène est excrété intact.

L'excrétion est principalement rénale. Seulement 0,1 à 3% du produit se retrouve dans les fèces.

Une sécrétion active tubulaire est probablement impliquée.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Données non fournies

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé* : stéarate de magnésium, croscarmellose de sodium, polyvidone

*Enrobage* : copolymère de l'acide méthacrylique (type c), hydroxyde de sodium, talc, triéthylcitrate

*Encre d'impression* : Encre noire Opacode S-1-17823

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

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

Conserver à température ambiante (15-25°C) à l'abri de la lumière.

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

Naprosyne Enteric Coated 250 mg : boîtes de 50 comprimés en plaquettes thermoformées Alu/PVC.

Naprosyne Enteric Coated 500 mg : boîtes de 30 comprimés en plaquettes thermoformées Alu/PVC.

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

Pas d'exigences particulières.

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

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.  
Copenhagen Towers  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
DK-2300 København S  
Danemark

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Naprosyne Enteric Coated 250 mg comprimés gastro-résistants: BE155565  
Naprosyne Enteric Coated 500 mg comprimés gastro-résistants: BE155583

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 31 octobre 1991  
Date de dernier renouvellement : 06 juin 2006

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

**12/06/2025**

**Date d'approbation du texte : 06/2025**