

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Apranax 275 mg comprimés pelliculés
Apranax 550 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le naproxène sodique.

1 comprimé d'Apranax 275 mg comprimés pelliculés contient 275 mg de naproxène sodique.

1 comprimé d'Apranax 550 mg comprimés pelliculés contient 550 mg de naproxène sodique.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé d'Apranax 275 mg (ou 550 mg) contient environ 25 mg (ou 50 mg) de sodium.

Apranax 550 mg contient de la laque jaune orangé S (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Apranax 275 mg : comprimés pelliculés oblongs bleus clairs et marqués « NPS 275 » sur un côté.

Apranax 550 mg : comprimés pelliculés oblongs bisécables orangés et marqué « NPS 550 » sur un côté.

Les comprimés Apranax 550 mg peuvent être divisés en parts égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne constituent qu'un traitement symptomatique ou une thérapie 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 (comme dans la goutte), il convient bien entendu de la supprimer.

Indications principalement anti-inflammatoires :

- Inflammation et douleurs en cas de bursite, tendinite, synovite, ténosynovite;
- Maladies inflammatoires avec manifestations articulaires : polyarthrite chronique évolutive (arthrite rhumatoïde), l'arthrite rhumatoïde juvénile, spondylarthrite ankylosante, poussées inflammatoires aiguës d'arthrose;
- Crise aiguë de goutte.

Indications principalement analgésiques :

- Traitement symptomatique de la crise de migraine ;
- Chirurgie et traumatologie : phénomènes inflammatoires et douloureux après opération, manipulation orthopédique, extraction dentaire, traumatismes comme entorse ou foulure et notamment ceux résultant de la pratique des sports, etc.

- Gynécologie : dysménorrhée; recherche d'une relaxation utérine et d'effet analgésique chez la femme non allaitante, pendant le postpartum.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

a) Adulte

La marge posologique courante est de 2 à 4 comprimés de 275mg par jour, ou 1 à 2 comprimés de 550mg/j.

Quelques schémas à titre d'exemple exprimé pour plus de commodité en comprimé à 275mg.

- Bursite, tendinite, synovite, ténosynovite, chirurgie, traumatologie : dose de départ 2 comprimés à 275mg, puis 1 comprimé de 275mg 3 fois par jour.
- Traitement symptomatique de la crise aiguë de migraine : 3 comprimés à 275mg aux premiers symptômes d'une crise, ensuite 1 à 2 comprimés à 275mg, au plus tôt une demi-heure après la prise initiale. On ne dépassera pas un total de 5 comprimés à 275mg au cours des premières 24 heures. Si nécessaire, le (les) jour(s) suivant(s), 2 à 4 comprimés à 275mg répartis sur la journée.
- Gynécologie : dose de départ 2 comprimés à 275mg, puis, si nécessaire, 1 à 4 comprimés à 275mg par jour jusqu'à disparition des symptômes.
- Affections inflammatoires chroniques du système locomoteur : de manière générale deux prises par jour, l'une le matin, l'autre le soir, dont l'importance est à moduler en fonction des symptômes prédominants, par exemple les douleurs nocturnes ou l'ankylose matinale. Au début on donnera en tout 3 à 4 comprimés à 275mg par jour, puis en fonction de l'état du patient, on pourra réduire la posologie à 2 comprimés à 275mg. Pour les traitements au long cours des cas stabilisés, la dose quotidienne totale peut être donnée en une fois si le malade s'en accomode. Dans le cas d'une poussée inflammatoire aiguë d'arthrose, le traitement doit être de courte durée.
- Crise de goutte : 3 comprimés à 275mg comme dose de départ ; ensuite 2 comprimés à 275mg 8 heures plus tard, puis 1 comprimé à 275mg toutes les 8 heures jusqu'à la fin de la crise.

b) Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Apranax chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

La posologie pédiatrique s'établit sur le schéma correspondant aux mêmes indications que chez l'adulte quant à l'importance et la répartition des prises, mais la norme quantitative doit être adaptée comme suit : 10 mg/kg/24h.

D'une manière générale, le naproxène sodique ne sera pas donné en dessous de 6 ans. Toutefois, dans l'arthrite rhumatoïde juvénile, les données cliniques ont prouvé que le naproxène, métabolite plasmatique actif du naproxène sodique était utilisable dès l'âge de 2 ans.

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).

En raison de la résorption rapide du sel sodique du naproxène, Apranax est recommandé pour la prise en charge des douleurs aiguës lorsqu'un soulagement rapide de la douleur est souhaité. Celui-ci peut commencer à apparaître dans les 30 minutes chez les patients prenant du naproxène sodique.

Apranax peut être administré oralement à jeun ou avec un repas et/ou des antiacides.

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, Apranax 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.

Apranax est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 2 ans étant donné que l'innocuité n'a pas été établie dans cette tranche d'âge.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation d'Apranax 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 Apranax 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 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 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 Apranax, le traitement sera arrêté.

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

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 Apranax 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, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et le syndrome de Lyell, 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. Apranax sera arrêté à la première apparition de rash cutané, lésions des muqueuses ou tout autre signe d'hypersensibilité.

Réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes)

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les individus susceptibles. 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 Apranax.

Comme avec d'autres AINS, Apranax 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 d'Apranax 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 d'Apranax est habituellement suivi du rétablissement de l'état avant le traitement. Apranax 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.

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

Sodium

Chaque comprimé d'Apranax à 275 mg (ou à 550 mg) contient environ 25 mg (ou 50 mg) de sodium, soit environ 1 mEq (ou 2 mEq), de sorte que la dose totale de sodium ingérée avec la dose journalière maximum recommandée est de 125 mg, c.à.d. 16% des 800 mg autorisés aux patients soumis à une restriction sodée majeure. Cet élément doit être pris en considération chez ces patients.

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 Apranax. 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 Apranax 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).

Association avec d'autres AINS

L'association d'Apranax 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

Apranax 275 mg comprimés pelliculés: Ce médicament contient 25 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 1,25% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Apranax 550 mg comprimés pelliculés: Ce médicament contient 50 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 2,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

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 sulfonamides, les hydantoïnes, les autres AINS et l'aspirine. Les patients recevant simultanément du naproxène et une hydantoïne, un sulfonamide ou une sulfonamide seront observés pour un ajustement de la dose si nécessaire.

Acetylsalicylic acid

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 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.

Apranax 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 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 Apranax 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 Apranax 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Fécondité

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 d'Apranax devra être envisagé.

Grossesse

Comme avec d'autres médicaments de ce type, le naproxène produit un retard de la parturition chez l'animal et affecte aussi le système cardiovasculaire fœtal humain (fermeture du canal artériel). C'est pourquoi, le naproxène ne sera pas utilisé pendant la grossesse à moins qu'il soit manifestement nécessaire.

Fermeture prématurée du canal artériel fœtal

Le naproxène peut provoquer une fermeture prématurée du canal artériel du fœtus. Évitez d'utiliser le naproxène chez les femmes enceintes à partir d'environ 30 semaines de gestation (troisième trimestre). Le naproxène augmente le risque de fermeture prématurée du canal artériel fœtal à peu près à cet âge gestationnel.

Oligohydramnios / Insuffisance rénale néonatale

L'utilisation d'AINS à environ 20 semaines de gestation ou plus tard pendant la grossesse peut entraîner un dysfonctionnement rénal fœtal conduisant à des oligohydramnios et, dans certains cas, une insuffisance rénale néonatale. Ces effets indésirables sont observés, en moyenne, après des jours à des semaines de traitement, bien que l'oligohydramnios ait été rarement rapporté dès 48 heures après l'initiation des AINS. Oligohydramnios est souvent, mais pas toujours, réversible à l'arrêt du traitement. Les complications des oligohydramnios prolongés peuvent, par exemple, inclure des contractures des membres et une maturation pulmonaire retardée. Dans certains cas post-commercialisation d'insuffisance rénale néonatale, des procédures invasives telles qu'une transfusion d'échange ou une dialyse ont été nécessaires.

Si le traitement est nécessaire entre environ 20 semaines et 30 semaines de gestation, limiter l'utilisation du naproxène à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. Envisager une surveillance échographique du liquide amniotique si le traitement au naproxène dure plus de 48 heures. Arrêtez le naproxène en cas de survenue d'oligohydramnios et effectuez un suivi conformément à la pratique clinique.

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.

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.

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 d'Apranax. 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 Apranax :

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, hématurie.

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 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.

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 polyforme, réactions bulleuses incluant le syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), 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.

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 longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf. section 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 le système national de déclaration:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail : crpv@chru-nancy.fr
ou
Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél : (+352) 2478 5592
e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

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 aigüe, 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

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

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 pyrogénèse.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La résorption digestive est rapide. Un taux plasmatique actif est atteint après 20 minutes, le pic maximum étant obtenu au cours de la première heure.

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

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

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 sodique 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 (conjugaison et/ou oxydation).

L'excrétion est presque exclusivement rénale (de 97% à 99%) sous forme conjuguée, oxydée ou libre (10%).

La produit oxydé a une bioactivité négligeable.

5.3 Données de sécurité précliniques

Données non fournies.

6. **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

6.1 Liste des excipients

Apranax 275 mg comprimés pelliculés :

cellulose monocristalline, stéarate de magnésium, polyvidone K30, talc, eau purifiée, Opadry YS-1R-4215 bleu (hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171), laque d'indigotine (E132)).

Apranax 550 mg comprimés pelliculés :

cellulose monocristalline, stéarate de magnésium, polyvidone K30, talc, eau purifiée, Opadry OY-3437 orange (hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), talc, laque jaune orangé S (E110)).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 30 comprimés en plaquettes thermoformées Alu/PVC.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de 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

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 MARCHE

Apranax 275 mg comprimés pelliculés : BE116837
Apranax 550 mg comprimés pelliculés : BE150997

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

Date de première autorisation : 19 march 981.
Date de dernier renouvellement : 15 janvier 2007.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025

Date d'approbation : 05/2025