



**Pharmacie  
Carlin**  
-Herboriste -

ANSM - Mis à jour le : 17/09/2024

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ALEVETABS 220 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Naproxène sodique..... 220,00 mg  
Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

1 comprimé à 220 mg, à renouveler si nécessaire toutes les 8 à 12 heures.

En cas de douleur ou de fièvre intenses, 2 comprimés à 220 mg en une prise.

Ne pas dépasser 3 comprimés à 220 mg, soit 660 mg par jour.

Sujets âgés:

- une surveillance clinique et biologique est recommandée, en cas de posologie élevée. Une étude a montré que, chez les personnes âgées, la concentration plasmatique en ion naproxène libre est doublée bien que la concentration plasmatique totale soit inchangée.
- une réduction de la posologie doit être envisagée en cas de diminution de l'élimination rénale,

Patients atteints d'une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque

Une diminution de la posologie doit être envisagée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère.

## **Mode d'administration**

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un verre d'eau, de préférence au cours d'un repas. L'absorption d'ALEVETABS 220 mg, comprimé pelliculé peut être retardée lors de la prise de ce médicament lors d'un repas.

## **Fréquence d'administration**

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'environ 8 heures.

### **4.3. Contre-indications**

- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de la grossesse révolus) (voir rubrique 4.6),
- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène sodique ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique,
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère.

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

Mises en garde

ALEVETABS 220 mg, comprimé n'est pas indiqué dans les douleurs d'origine gastro-intestinales.

L'utilisation concomitante d'ALEVETABS 220 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et les paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires" ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

Sujet âgé

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).

#### Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant ALEVETABS 220 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

#### 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, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que ces données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1000 mg par jour) est 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 ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par 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).

Le naproxène pourrait atténuer l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Chez les patients traités à long terme par l'acide acétylsalicylique, une consultation médicale au préalable est nécessaire avant la prise de naproxène. (voir rubrique 4.5).

## Effets cutanés

Des réactions cutanées indésirables graves (SCAR), dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). Des cas 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 ALEVETABS 220 mg ont été rapportés depuis sa mise sur le marché. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, ALEVETABS 220 mg doit être arrêté immédiatement

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement.

ALEVETABS 220 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Si le patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson, ou une nécrolyse épidermique toxique ou un DRESS lors de l'utilisation d'ALEVETABS 220 mg, le traitement par ALEVETABS 220 mg ne doit pas être repris et doit être définitivement arrêté.

## Réactions anaphylactiques

Des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques peuvent apparaître chez les patients ayant ou non un historique d'hypersensibilité consécutive à une exposition à l'aspirine, aux AINS ou aux médicaments contenant du naproxène. Ces réactions peuvent également apparaître chez des patients ayant des antécédents d'angioedèmes, de bronchospasmes (asthme), de rhinites, de polypes nasaux, de maladies respiratoires chroniques ou une sensibilité à l'aspirine. Ceci s'applique aussi aux patients ayant des réactions allergiques (tels que des réactions cutanée, de l'urticaire) au naproxène ou aux autres AINS. Les réactions anaphylactiques, telles que les réactions anaphylactiques peuvent avoir une issue fatale.

## Effets hépatiques :

De sévères réactions hépatiques incluant une jaunisse et des hépatites (certains cas d'hépatites ont été fatales) ont été reportées avec le naproxène sodique comme avec d'autres AINS. Une réactivitécroisée a été reportée.

## Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants:

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que: IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,

- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Comme le naproxène et ses métabolites sont éliminés en grande partie (95 pour cent) dans les urines par filtration glomérulaire, le naproxène doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients.

#### Rétention hydro-sodée

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

#### Hyperkaliémie

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

#### Précautions d'emploi

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âgés.

Le naproxène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé; en effet:

- le naproxène pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection,
- le naproxène pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Un suivi médical attentif et adéquat doit être mis en place pour les patients ayant les antécédents médicaux listés ci-dessous :

- Lors de la prise d'autres analgésiques
- Lors de la prise de stéroïdes
- En cas de perturbation de la coagulation ou de prise de médicaments ayant un effet sur l'homéostasie.
- En cas de traitement diurétique intensif
- En cas d'insuffisance rénale, hépatique et cardiaque sévère.

Précautions liées à la fertilité :

Il existe un certain niveau de preuve que les médicaments qui inhibent la synthèse des cyclo-oxygénase/prostaglandines pourraient interférer avec la fertilité de la femme en interrompant l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

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

Risque lié à l'hyperkaliémie:

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en ?uvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

L'administration simultanée de naproxène sodique avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

#### **Associations déconseillées**

+ Autres AINS

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). (voir rubrique 4.4).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

+ Ciclosporine, tacrolimus

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+ Diurétiques

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrice due aux AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrice due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles.

Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrice due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles.

Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère), de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Tenofovir disoproxil

Risque de majoration de la néphrotoxicité du tenofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale.

En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

### **Associations à prendre en compte**

+ Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

Le naproxène peut atténuer l'effet anti-aggrégant irréversible induit par 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. Le traitement par naproxène chez les patients à haut risque cardiovasculaire pourrait limiter l'effet protecteur cardiovasculaire de l'acide acétylsalicylique.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Majoration du risque hémorragique. (voir rubrique 4.4).

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (doses préventives)

Augmentation du risque hémorragique.

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).

+ Déférasirox

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Pentoxifylline

Majoration du risque hémorragique

Interactions avec la nourriture :

Lors d'un repas, l'absorption d'ALEVETABS 220 mg, comprimé pelliculé peut être retardée.

Interactions avec les tests en laboratoire

Le naproxène sodique est connu pour interférer avec les analyses urinaires des 17-cétostéroïdes et de l'acide 5-hydroxyindolacétique.

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

### **Grossesse**

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1% dans la population générale, à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-foetale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation.



Risques associés à l'utilisation à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

A partir de la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance, tous les AINS, par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, peuvent exposer le fœtus à une atteinte fonctionnelle rénale :

- o in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale): oligoamnios (peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.

- o à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

La constriction du canal artériel peut survenir au cours du deuxième trimestre (le plus souvent réversible après l'arrêt du traitement).

Risques associés à l'utilisation au-delà de la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

Au-delà de la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, les AINS peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) et conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence:

Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

Une prise à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée justifie une surveillance cardiaque et rénale. En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par ALEVETABS 220 mg, comprimé pelliculé doit être interrompu.

A partir du début du 6<sup>ème</sup> mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée): toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde à partir de cette date justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

## **Allaitement**

Les AINS passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

## **Fertilité**

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

Aucune étude n'a été menée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant des effets indésirables tels que des vertiges, de la somnolence, des insomnies ont pu être observées suite à l'utilisation du naproxène sodique. Les patients doivent être avertis afin d'évaluer comment ils réagissent avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

Troubles cardiaques/ Troubles vasculaires

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au 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 sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Troubles gastro-intestinaux

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, méléna, hématurie, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

De très rares réactions bulleuses comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell ont été observées.

Des cas de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été observés à une fréquence indéterminée.

Des cas d'éruption pigmentée fixe ont été observés à une fréquence indéterminée.

Le naproxène sodique provoque une augmentation passagère et dose-dépendante du temps de saignement. Cependant ces valeurs ne dépassent pas souvent la limite supérieure de la plage

de référence.

#### Effets rénaux

Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubriques 4.4).

#### Tableau des effets indésirables

Les réactions indésirables suivantes ont été observées pour le naproxène et le naproxène sodique, y compris pour les substances prescrites.

Les fréquences sont définies comme suit :

- très fréquent (? 1/10)
- fréquent (? 1/100, <1/10)
- peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)
- rare (? 1/10 000, < 1/1000)
- très rare (< 1/10000)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe d'organe	Fréquence	Effets
Systeme immunitaire	Très rare	Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes y compris les chocs avec une évolution pouvant être fatale.
Sang	Très rare	Troubles hématopoïétiques (leucopénie, thrombocytopénies, agranulocytoses, anémies aplasiques et éosinophiles, anémie hémolytiques).
Psychiatrique	Très rare	Désordres psychiatriques, dépression, anomalies des rêves, difficultés à se concentrer
Nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses, maux de tête, étourdissements
	Peu fréquent	Engourdissement, insomnie, somnolence
	Très rare	Méningite aseptique, dysfonctionnement cognitif, convulsions

Classe d'organe	Fréquence	Effets
Yeux	Très rare	Troubles visuels, opacité cornéenne, papillite, ?dème papillaire, névrite optique
Oreille et labyrinthe	Fréquence indéterminée	Vertige
	Fréquence indéterminée	Hypoacousie, troubles auditifs, acouphène
Cardiaque	Très rare	Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, ?dème pulmonaire, palpitations
Vasculaire	Très rare	Vascularite
Respiratoire	Très rare	Dyspnée, asthme, pneumonie éosinophile.
Gastro-intestinale	Fréquent	Dyspepsie, nausée, aigreurs, douleurs abdominales
	Peu fréquent	Diarrhée, constipation, vomissements
	Rare	Ulcères peptiques avec ou sans saignements ou perforation, hémorragies gastro-intestinales, hématomérose, mélaena.
	Très rare	Pancréatites, colites, aphtes, stomatites, ?sophagites, ulcérations intestinales
Hépatobiliaires	Très rare	Hépatites (y compris des cas mortels), jaunisse, ictères
Tissu cutanées et sous-cutanées	Peu fréquents	Exanthème (rash), prurit, urticaire
	Rare	?dème angioneurotique

Classe d'organe	Fréquence	Effets
Très rare	Alopécie (habituellement réversible), photosensibilité, porphyrie, érythème exsudatif multiforme, réactions cutanées bulleuses telles que le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, érythème noueux, éruption médicamenteuse fixe, Lichen ruber planus, réactions pustulaires, rash de la peau, Lupus Erythémateux systémique, réactions de photosensibilité porphyrie cutanée tardive (pseudoporphyrie) ou épidermolyse bulleuses, ecchymoses, purpura, transpiration	
Fréquence indéterminée	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)  Eruption pigmentée fixe	
Rénal et urinaire	Rare	Insuffisance rénale
	Très rare	Néphrite interstitielle, nécrose rénale papillaire, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, hématurie, protéinurie
Congénital	Très rare	Obturation du canal artériel
Reproduction	Très rare	Infertilité chez les femmes
Troubles généraux	Rare	?dème périphérique, particulièrement chez les patients ayant une hypertension ou une insuffisance rénale, pyrexie (tels que des frissons et de la fièvre)
	Très rare	?dème, soif, malaise
Investigation	Très rare	Dosage en créatinine sérique élevé, valeurs hépatiques élevées, hyperkaliémie

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et

## 4.9. Surdosage

Signes cliniques d'un surdosage :

Un surdosage significatif peut être caractérisé par des étourdissements, une somnolence, une douleur épigastrique, un inconfort intestinal, des brûlures d'estomac, une indigestion, des nausées, vomissements, des modifications transitoires de la fonction hépatique, une hypoprothrombiémie, une dysfonction rénale, une acidose métabolique, des apnées ou des désorientations.

Comme le naproxène sodique est rapidement absorbé, des taux sanguins importants dès le début doivent être anticipés.

Quelques patients ont connu des convulsions mais il n'est pas clair s'il y a un lien avec la prise du naproxène sodique ou non.

Certains cas d'insuffisance rénale aigüe réversibles ont été décrits. La dose de médicament mettant la vie en danger n'est pas connue.

Conduite à tenir:

- transfert immédiat en milieu hospitalier,
- évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique,
- charbon activé pour diminuer l'absorption du naproxène,
- traitement symptomatique

L'hémodialyse ne diminue pas la concentration plasmatique en Naproxène sodique en raison de son important de liaison aux protéines. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : AUTRE ANALGESIQUE ET ANTIPYRETIQUE. (N: Système nerveux central).**

Le naproxène sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide aryl-carboxylique appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :

- activité anti-inflammatoire,
- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- activité inhibitrice des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Le naproxène sodique est un inhibiteur non sélectif des COX, il agit en inhibant à la fois les enzymes COX-1 et COX-2. Il inhibe la formation de la COX-1 dont dépend la Thromboxane

synthase A2 (TAXA2) qui réduit l'agrégation plaquettaire et la COX-2 dont dépend la Prostacycline (PGI2) qui est un médiateur vasodilatateur important.

Le naproxène sodique procure un soulagement de la douleur, réduit la fièvre et réduit la réponse inflammatoire.

Les études cliniques ont montré une efficacité antalgique notamment en cas de douleurs dentaires, dysménorrhées, céphalées et douleurs ostéo-articulaires et une efficacité antipyrétique.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Le naproxène sodique est rapidement dissout dans le milieu gastrique et est rapidement et complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

Des concentrations plasmatiques significatives et le soulagement de la douleur peut être obtenu en 20 min après la prise du médicament. Le Cmax est atteint au bout d'une heure (Tmax).

La fixation sur les protéines plasmatiques est d'environ 99 pour cent.

Le volume de distribution est d'environ 1 l/kg et la demi vie d'élimination de 14h.

Le naproxène après métabolisation hépatique est principalement éliminé par voie rénale (95%).

Les données pharmacocinétiques montrent une linéarité dans les doses recommandées.

Les patients avec une insuffisance hépatique sévère peuvent avoir des concentrations en naproxène sodique libre plus élevés.

Dans le cas d'insuffisance rénale sévère, l'élimination du naproxène est altérée mais aucune accumulation significative a été observé aux posologies recommandées.

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

Le naproxène sodique tout comme les autres AINS cause des mises bas retardées chez les animaux.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Cellulose microcristalline, povidone K30, talc, stéarate de magnésium, OPADRY BLUE YS -1-4215\*.

\*Composition de l'OPADRY BLUE YS -1-4215: hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000, laque aluminique d'indigotine

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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

20 comprimés sous plaquettes (PVC opaque/Aluminium).

30 comprimés sous plaquettes (PVC opaque/Aluminium).  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

**BAYER HEALTHCARE SAS**

1 RUE CLAUDE BERNARD

59000 LILLE

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

- 274 544-8 ou 34009 274 544 8 6 : plaquette(s) PVC opaque/aluminium de 12 comprimé(s).
- 350 621-4 ou 34009 350 621 4 7 : plaquette(s) PVC opaque/aluminium de 20 comprimé(s).
- 274 286-9 ou 34009 274 286 9 2 : plaquette(s) PVC opaque/aluminium de 24 comprimé(s).
- 350 622-0 ou 34009 350 622 0 8 : plaquette(s) PVC opaque/aluminium de 30 comprimé(s).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II