HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 février 2013

NAPROSYNE 250 mg, comprimé

1 plaquette thermoformée de 10 comprimés (CIP : 34009 316 843 8 1)

NAPROSYNE 500 mg, comprimé

1 plaquette thermoformée de 10 comprimés (CIP : 34009 350 241 7 6)

NAPROSYNE 500 mg, suppositoire

1 plaquette thermoformée de 12 suppositoires (CIP : 34009 320 505 6 7)

NAPROSYNE 1000 mg, comprimé

1 plaquette thermoformée de 8 comprimés (CIP : 34009 334 499 3 3)

Laboratoire GRUNENTHAL

DCI	naproxène
Code ATC (2012)	M01AE02 (Anti-inflammatoire, antirhumatismal, non stéroïdien)
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indications concernées	**NAPROSYNE 250 mg, comprimé :** « Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées, chez l'adulte (à partir de 15 ans), au: traitement symptomatique au long cours: - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses; traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des: - rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, - arthroses, - lombalgies, - radiculalgies, - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur; dysménorrhées après recherche étiologique. Il s'agit d'une thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques; les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant doivent être évalués par rapport au bénéfice attendu. Elles sont limitées chez l'enfant à partir de 25 kg et capable de déglutir (soit environ à partir de 6 ans), à la polyarthrite chronique juvénile. »

	NAPROSYNE 500 mg, comprimé : « Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées, chez l'adulte (à partir de 15 ans), au: traitement symptomatique au long cours: - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses; traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des: - rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, - arthroses, - lombalgies, - radiculalgies, - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur; dysménorrhées après recherche étiologique. Il s'agit d'une thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques; les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant doivent être évalués par rapport au bénéfice attendu. » **NAPROSYNE 500 mg, suppositoire :** Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées, chez l'adulte (à partir de 15 ans), au: traitement symptomatique au long cours: - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses; traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des: - rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, - arthroses, - lombalgies, - radiculalgies, - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur; thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques. Dans les indications suivantes, les risques encourues, en particulier l'extension d'un processus spetique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu: - traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologie, - dysménorrhées après recherche étiologique. **NAPROSYNE 1000 mg, comprimé :** Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées, chez l'adulte (à partir de 15 ans), au traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des: - rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, - arthroses, - lombalgies.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Dates initiales (procédure nationale) ; NAPROSYNE 250 mg, comprimé : 12 décembre 1997 NAPROSYNE 500 mg, comprimé : 1er juillet 1980 NAPROSYNE 500 mg, suppositoire : 12 février 1979 NAPROSYNE 1000 mg, comprimé : 3 décembre 1991
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II

Classement ATC	2012	
	M	Muscle et squelette
	M01	Anti-inflamatoires et antirhumatismaux
	M01A	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens
	M01AE	Dérivés de l'acide propionique
	M01AE02	naproxène

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 1er juin 2005 (JO du 28 avril 2006).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

NAPROSYNE 250 mg, comprimé :
« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte (à partir de 15 ans), au :

- traitement symptomatique au long cours:
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses;
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des:
  - rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
  - arthroses,
  - lombalgies,
  - radiculalgies,
  - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur;
- dysménorrhées après recherche étiologique.

Il s'agit d'une thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques; les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant doivent être évalués par rapport au bénéfice attendu.
Elles sont limitées chez l'enfant à partir de 25 kg et capable de déglutir (soit environ à partir de 6 ans), à la polyarthrite chronique juvénile. »

NAPROSYNE 500 mg, comprimé :
« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte (à partir de 15 ans), au:

- traitement symptomatique au long cours:
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses;
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des:
  - rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
  - arthroses,
  - lombalgies,
  - radiculalgies,
  - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur;
- dysménorrhées après recherche étiologique.

Il s'agit d'une thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques; les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant doivent être évalués par rapport au bénéfice attendu. »

NAPROSYNE 500 mg, suppositoire :
« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte (à partir de 15 ans), au:

- traitement symptomatique au long cours:
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses;
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des:
  - rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
  - arthroses,
  - lombalgies,
  - radiculalgies,
  - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur;
- thérapeutique d'appoint d'affections non rhumatologiques. Dans les indications suivantes, les risques encourues, en particulier l'extension d'un processus spetique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu :
  - traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologie,
  - dysménorrhées après recherche étiologique. »

NAPROSYNE 1000 mg, comprimé :
« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte (à partir de 15 ans), au traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des:

- rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
- arthroses,
- lombalgies. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

◗ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1er mars 2006 au 1er août 2011).

◗ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications du RCP ont été réalisées et concernent notamment les rubriques 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et 4.8 Effets indésirables. (cf. tableau en annexe)
Ces modifications ont été effectuées dans le cadre de l'harmonisation européenne des RCP des AINS suite à la réévaluation de classe de 2005. En particulier, des précisions ont été apportées sur les effets indésirables de type cutané, gastro-intestinal et cardio-vasculaire.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), les spécialités NAPROSYNE ont fait l'objet de 219 716 prescriptions. Elles ont concerné principalement la présentation à 1000 mg en comprimé (62%) à la posologie moyenne journalière de 1,0 comprimé par jour et la présentation à 500 mg en comprimé (30%) à la posologie moyenne journalière de 1,8 comprimé par jour.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte[1,2,3,4,5].
Dans les affections visées, les AINS dont le naproxène sont des traitements symptomatiques de première ou deuxième intention. Ils doivent être utilisés à la posologie minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

Rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique
Les AINS sont les médicaments symptomatiques d'action immédiate de première intention, qui doivent être associés à un médicament de fond.
Ils doivent être utilisés à la dose minimale efficace et, si nécessaire, leur usage peut être prolongé sous réserve d'une tolérance satisfaisante.

[1] AFSSAPS. Mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf
[2] AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant. Juin 2009. Disponible en ligne: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0828e59e824163c5fae9e1d6a35b9dc9.pdf
[3] Salomon D. Fiessinger-Leroy-Reiter (syndrome de). Thérapeutique dermatologique. 2005.
[4] Société des Obstétriciens et des Gynécologues du Canada. Clinical practice guideline. Primary dysmenorrhea consensus guideline. Decembre 2005.: http://www.sogc.org/guidelines/public/169E-CPG-December2005.pdf
[5] Chou R, Qaseem A, Snow V et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med. 2007 ; 147 :478-91.

Arthroses

La prise en charge médicale des patients atteints d'arthrose repose sur :

- des traitements non médicamenteux : réduction d'un excès de poids, rééducation fonctionnelle, utilisation de cannes…
- des traitements médicamenteux (dont les antalgiques) lors des phases douloureuses.

Le paracétamol est l'antalgique de premier choix et, s'il est efficace, le médicament à privilégier au long cours.

Les AINS sont employés en seconde intention (échec du paracétamol), pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace.

Rhumatismes « abarticulaires » tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites

L'utilisation d'un AINS par voie orale peut se justifier au stade aigu des rhumatismes abarticulaires pour contrôler une réaction inflammatoire excessive ; cependant une réévaluation clinique est nécessaire avant de prolonger éventuellement le traitement au delà d'une dizaine de jours.

Lombalgies

Dans les formes aiguës, le paracétamol est le traitement de première intention. Si le paracétamol n'est pas suffisant, un AINS peut être prescrit en 2ème ligne, seul ou en association avec un antalgique.

Dans les formes chroniques, les traitements non pharmacologiques ont un rôle majeur. Le recours aux AINS doit se limiter aux poussées douloureuses qui ne répondent pas au paracétamol et aux autres mesures à visée antalgique.

Les AINS doivent être prescrits pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace.

Radiculalgies

Il s'agit d'affections douloureuses et volontiers invalidantes d'évolution généralement favorable sous traitement médical. Ce dernier consiste notamment en l'administration d'antalgiques et/ou d'AINS pendant la phase symptomatique.

La chirurgie doit être envisagée dans les formes réfractaires au traitement médical ou les formes compliquées d'une atteinte neurologique.

Affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur

Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité et de l'origine de la douleur. Dans ces indications, les AINS dont le naproxène sont efficaces et constituent un médicament symptomatique de première ou seconde intention.

Dysménorrhées

La dysménorrhée primaire est liée à l'action des prostaglandines utérines. Sa prise en charge consiste en l'administration soit d'antalgiques, soit d'inhibiteurs de la synthèse de prostaglandines comme les AINS, soit d'une contraception orale.

Les AINS doivent être prescrits dès le début des règles et pendant les 2 ou 3 premiers jours. En cas d'échec, il faut éventuellement changer d'AINS.

Douleurs au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologiques :

Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité et de l'origine de la douleur. Dans ces indications, les AINS sont efficaces et constituent un médicament symptomatique de première ou seconde intention.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14 décembre 2005 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

05.1.2 NAPROSYNE, comprimé

◗ **Caractère habituel de gravité**

Les rhumatismes inflammatoires chroniques se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
L'arthrose se caractérise par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
Les « rhumatismes abarticulaires » sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle générale spontanément favorable au bout de quelques semaines.
La lombalgie aiguë commune est une affection bénigne spontanément résolutive chez la plupart des patients. Elle évolue parfois vers une forme chronique, potentiellement invalidante.
Les radiculalgies sont des affections douloureuses et invalidantes.
La douleur au cours des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur selon son niveau de sévérité, peut altérer significativement la qualité de vie du patient.
Les dysménorrhées ne présentent pas de caractère de gravité mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

◗ **Les spécialités NAPROSYNE entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.**

◗ **Leur rapport efficacité/effets indésirables reste :**
important dans :
- les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique
- les radiculalgies

et moyen dans :
- le traitement de l'arthrose
- le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites
- le traitement des lombalgies
- les dysménorrhées

◗ **Il existe de nombreuses alternatives notamment les autres AINS.**

◗ **Il s'agit de médicaments de première ou de deuxième intention.**

Compte tenu de ces éléments et en conformité avec les avis rendus pour les autres AINS, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités NAPROSYNE, comprimé reste important dans l'ensemble des indications à <u>l'exception des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites et des lombalgies où le SMR reste modéré.</u>

05.1.2 NAPROSYNE, suppositoire

◗ **Caractère habituel de gravité**

Les rhumatismes inflammatoires et l'arthrose se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
Les « rhumatismes abarticulaires » sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle générale spontanément favorable au bout de quelques semaines.
La douleur au cours des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur et des manifestations inflammatoires au niveau ORL et stomatologique peut entraîner une dégradation de la qualité de vie.
Les radiculalgies sont des affections douloureuses et invalidantes d'évolution généralement favorable sous traitement médical.
La lombalgie aiguë commune est une affection bénigne spontanément résolutive chez la plupart des patients. Elle évolue parfois vers une forme chronique, potentiellement invalidante.
Les dysménorrhées ne présentent pas de caractère de gravité mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

◗ **Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.**

◗ **Son rapport efficacité/effets indésirables reste moyen.**

◗ **Cette spécialité est un médicament de première ou de deuxième intention.**

◗ **Il existe des alternatives thérapeutiques.**

Compte tenu de ces éléments et en conformité avec les avis rendus pour les autres AINS, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités NAPROSYNE, suppositoire, reste modéré dans l'ensemble de ses indications.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

◗ **Taux de remboursement proposés : 65 % (comprimés) et 30% (suppositoires)**

◗ **Conditionnements**
Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 4.8 du RCP des spécialités NAPROSYNE (spécificités par forme ou dosage surlignées)

	Ancien libelle (14 décembre 2005)	Rectificatif du 10 novembre 2011
4.3 Contre-indications	Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : • Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf. 4.6 Grossesse et Allaitement), • Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine ; • Hypersensibilité à l'un des excipients; • Ulcère gastro-duodénal en évolution, hémorragie digestive ; • Insuffisance hépato-cellulaire sévère ; • Insuffisance rénale sévère ; • Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée ; • Naprosyne 250 mg : Enfants de moins de 25 kg et ne sachant pas déglutir (soit environ de moins de 6 ans), en raison du caractère inadapté du dosage unitaire • Naprosyne 500, 750, 1000 mg comprimé et 500 mg suppositoire : Enfant de moins de 15 ans	Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : • Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6). • Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique. • Hypersensibilité à l'un des excipients. • 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. • Naprosyne 250 mg : Enfants de moins de 25 kg et ne sachant pas déglutir (soit environ de moins de 6 ans), en raison du caractère inadapté du dosage unitaire • Naprosyne 500, 750, 1000 mg comprimé et 500 mg suppositoire : Enfant de moins de 15 ans
4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi	Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestations allergiques lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de ce produit peut entraîner une crise d'asthme notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (c.f. Contre-indications) Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente avec la dose ainsi que chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf. 4.5. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou ulcère, interrompre immédiatement le traitement. Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas de fertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.	**Mises en garde** L'utilisation concomitante de NAPROSYNE 250 mg, comprimé (NAPROSYNE 500 mg, 750 mg, 1000 mg comprimé ou 500 mg suppositoire) 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 les 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

	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. Le naproxène existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés Le naproxène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive…). Les personnes âgées pouvant présenter un risque plus élevé d'effets indésirables que les patients jeunes : • 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 doublé »e bien que la concentration plasmatique totale soit inchangée ; • une réduction de la posologie doit être envisagée en cas d'altération de la fonction rénale. 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 possibles doivent utilisées chez ces patients. Le naproxène entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire et un allongement du temps de saignement : • cela doit être pris en compte lors de la détermination du temps de saignement ; • les patients présentant des troubles de la coagulation, ou traités par des médicaments interférant avec l'hémostase, doivent être surveillés avec attention en cas d'administration de naproxène. Des oedèmes périphériques modérés ayant été observés chez des patients dont la fonction cardiaque est comprise, une surveillance clinique doit être envisagée. De rares cas d'effets indésirables ophtalmologiques ayant été rapportées, il est recommandé de pratiquer, si le médecin le juge nécessaire, un examen ophtalmologique chez les patients qui développent sous naproxène des troubles de la vision.	AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous). <u>*Effets gastro-intestinaux*</u> 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 NAPROSYNE 250 mg, comprimé (NAPROSYNE 500 mg, 750 mg, 1000 mg comprimé ou 500 mg suppositoire), 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). <u>*Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires*</u> 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

	Au cours d'un traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la numération et la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale. **<u>Insuffisance rénale fonctionnelle:</u>** 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 (cf. rubriques 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), • hypovolémie qu'elle qu'en soit la cause, • insuffisance cardiaque, • insuffisance rénale chronique, • syndrome néphrotique, • néphropathie lupique, • cirrhose hépatique décompensée. **<u>Rétention hydro-sodée:</u>** Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début du traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **<u>Hyperkaliémie:</u>** • Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémants (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). • Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou	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). *<u>Effets cutanés</u>* Des réactions cutanées graves, 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). 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. NAPROSYNE 250 mg, comprimé (NAPROSYNE 500 mg, 750 mg, 1000 mg comprimé ou 500 mg suppositoire) devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. *<u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u>* 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,

	chez le sujet âgé) (cf. rubrique 4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions).	• 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'œdème, 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 hyperkaliémants (voir rubrique 4.5). • Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) (voir rubrique 4.5). **Précautions d'emploi** 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. Le naproxène entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire et un allongement du temps de saignement : • ceci doit être pris en compte lors de la détermination du temps de

		saignement ; • les patients présentant des troubles de la coagulation ou traités par des médicaments interférant avec l'hémostase, doivent être surveillés avec attention en cas d'administration de naproxène. De rares cas d'effets indésirables ophtalmologiques ayant été rapportés, il est recommandé de pratiquer, si le médecin le juge nécessaire, un examen ophtalmologique chez les patients qui développent sous naproxène des troubles de la vision. Au cours d'un traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la numération et la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale. 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. Le naproxène existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.
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 hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), 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 œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, 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. Leur mention dans ce chapeau s'explique en tant que facteur favorisant pouvant s'ajouter à d'autres facteurs de risque « à prendre en compte » dans la survenue d'une hyperkaliémie. **Associations déconseillées :** **+ Autres AINS** Avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif;	**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 hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou 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 œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, 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. **Associations déconseillées** + **Autres AINS** Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif + **Acide acétylsalicyclique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou**

	+ Acide acétylsalicyclique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), et 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). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite ; **+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)** Augmentation du risque hémorragique et 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 notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). **<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u>:** **+ 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, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :** Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale au début du traitement ; **+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine** Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale 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 . **<u>Associations à prendre en compte</u>** :	**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). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. + **Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (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, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min)** Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). **<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u>** **+ 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, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II** Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement. + **Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine** Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution

	+ Acétylsalicylique (Acide) à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. **+ Bêta-bloquants (sauf esmolol):** Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS) ; **+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (à doses préventives et en dehors du sujet âgé)** Augmentation du risque hémorragique	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. **<u>Associations à prendre en compte</u>** + **Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)** Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. + **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)** Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). + **Anti-agrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (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 les AINS pyrazolés). + **Déférasirox** Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
4.8 Effets indésirables	**<u>Effets digestifs</u> :** • Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de ballonnements abdominaux, de dyspepsie, diarrhée, constipation, stomatites ulcéreuses. • Ont été exceptionnellement observés : ulcères, hémorragies et/ou perforations gastro-intestinales. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée. • Quelques cas isolés d'oesophagites, colites et pancréatites ont également été rapportés. **<u>Réactions d'hypersensibilité</u> :**	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'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). 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 ulcérative, douleur abdominale, melaena, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de

	• Dermatologiques : rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit ; • Respiratoire : asthme. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS. (cf. 4.3 contre-indications) ; • Générales : oedème de Quincke, vascularite, réactions anaphylactoïdes aux composants. **Réactions cutanées :** • Prurit, perte de cheveux, réactions de photosensibilité incluant de rares cas de pseudoporphyries ont été observées • Purpura, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, érythème noueux et lichen plan ont été rarement signalés. • La survenue de dermatoses bulleuses (Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) est tout à fait exceptionnelle. **Effets sur le système nerveux central** : • Ont été surtout rapportés : céphalées, vertiges, somnolence, • Ont été également été rapportés : insomnies, difficultés de concentration, troubles de l'idéation, méningites aseptiques. **Effets rénaux :** • Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf. rubriques 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). • Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi). • Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés. **Effets ophtalmiques** : • Troubles visuels, exceptionnellement papillite, névrite optique rétrobulbaire et œdème papillaire **Effets sur l'appareil auditif :** • Troubles de l'audition, en particulier acouphènes. **Effets cardiovasculaires** : • Ont été rapportés des oedèmes périphériques modérés, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et de	Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Œdèmes, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. **Effets digestifs** • Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de météorisme abdominal, de dyspepsie, diarrhée, constipation, stomatites ulcéreuses. • Ont été exceptionnellement observés : ulcères, hémorragies et/ou perforations gastro-intestinales. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée. • Quelques cas isolés d'œsophagites, colites et pancréatites ont également été rapportés. • Naprosyne 500 mg suppositoire : Risque de toxicité locale, lié à la voie d'administration, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevée. Peuvent survenir des brulures rectales, des douleurs, un prurit. **Réactions d'hypersensibilité** • Dermatologiques : rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit. • Respiratoires : asthme. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut-être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3). • Générales : œdème de Quincke, vascularite, réactions anaphylactoïdes aux composants. **Réactions cutanées** • Prurit, perte de cheveux, réactions de photosensibilité incluant de rares cas de pseudoporphyries ont été observées. • Purpura, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, érythème noueux et lichen plan ont été rarement signalés. • Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées. **Effets sur le système nerveux central** • Ont été surtout rapportés : céphalées, vertiges, somnolence. • Ont également été rapportés : insomnies, difficultés de concentration, troubles de l'idéation, méningites aseptiques.

	l'hypertension. **Effets sur le système respiratoire** : • Pneumonies à éosinophiles. **Manifestations hématologiques :** • Leucopénie (principalement granulocytopénie), thrombocytopénie, anémies aplasiques et hémolytiques. **Manifestations hépatiques :** • Quelques cas de modifications transitoires et réversibles des paramètres biologiques hépatique, ictère, exceptionnellement hépatite sévère ont été signalés. **Liés aux excipients à effet notoire** • Naprosyne 250 mg comprimé : En raison de la présence de jaune orangé S, risque de réactions allergiques.	**Effets rénaux** • Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5). • Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4). • Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés. **Effets ophtalmiques** • Troubles visuels, exceptionnellement papillite, névrite optique rétrobulbaire et œdème papillaire. **Effets sur l'appareil auditif** • Troubles de l'audition en particulier acouphènes. **Effets cardiovasculaires** • Ont été rapportés des œdèmes périphériques modérés, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'hypertension. **Effets sur le système respiratoire** • Pneumonies à éosinophiles. **Manifestations hématologiques** • Leucopénie (principalement granulocytopénie), thrombocytopénie, anémies aplasiques et hémolytiques. **Manifestations hépatiques** • Quelques cas de modifications transitoires et réversibles des paramètres biologiques hépatiques, ictère, exceptionnellement hépatite sévère (dont un cas d'évolution fatale) ont été signalés.