1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ALEVE 220 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 220 mg de naproxène sodique, correspondant à 200 mg de naproxène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés, ovales et bleus.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique à court terme de la fièvre et de la douleur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le développement des effets indésirables peut être minimisé en utilisant la dose minimale efficace et en limitant la durée du traitement au temps nécessaire pour soulager les symptômes (voir rubrique : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Ne pas dépasser la dose quotidienne (24 heures) de 800 mg d'équivalent naproxène (égale à 880 mg naproxène sodique).

Adultes :
- 1 comprimé toutes les 8 à 12 heures, tant que les symptômes persistent
- une dose initiale de 2 comprimés peut procurer un meilleur soulagement chez certaines personnes.
Si nécessaire, reprendre 1 comprimé 12 heures plus tard.

Personnes âgées :
Pas plus de 2 comprimés pelliculés par jour, sauf indication contraire du médecin.

Enfants :
Ne pas administrer ce médicament à des enfants de moins de 12 ans, excepté sous surveillance médicale attentive.

Troubles rénaux, hépatiques ou cardiaques sévères
Chez les patients atteints de troubles rénaux, hépatiques ou cardiaques sévères, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose.

Aleve ne peut être pris que pendant 10 jours consécutifs, sauf indication contraire du médecin.

Mode d'administration

Chaque dose doit être prise avec de l'eau et peut être prise à jeun ou pendant le repas.
L'absorption du médicament peut être ralentie si Aleve est pris pendant le repas.

4.3 Contre-indications

- Les patients hypersensibles au naproxène ou au naproxène sodique, et ceux qui ont déjà présenté une réaction allergique, comme de l'urticaire, une rhinite, des crises d'asthme ou des polypes nasaux lors de la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un autre AINS doivent éviter le naproxène, étant donné que ces réactions peuvent avoir une issue fatale. Chez ces patients, on a rapporté des réactions anaphylactiques sévères au naproxène (en raison du risque d'hypersensibilité croisée).
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20ml/min.
- Patients présentant des perforations ou des saignements gastro-intestinaux ou un antécédent de ce type lors d'une utilisation précédente d'AINS.
- Patients présentant un ulcère ou un saignement du tractus gastro-intestinal ou un antécédent de ce type (au moins 2 épisodes prouvés de saignement ou d'ulcération).
- Patients souffrant de gastrite congestive ou atrophique.
- Troisième trimestre de la grossesse.
- Insuffisance cardiaque sévère.

L'utilisation d'Aleve chez des enfants de 2-12 ans n'a pas été étudiée et n'est dès lors pas recommandée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les douleurs d'origine gastro-intestinale ne font pas partie des indications du naproxène sodique.

Aleve ne peut être utilisé en même temps que d'autres AINS, y compris les inhibiteurs COX 2 sélectifs.
Le développement des effets indésirables peut être réduit à un minimum en utilisant la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.2 : « Posologie et mode d'administration » et les risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Ulcérations, hémorragies et perforations gastro-intestinales
On a mentionné des saignements gastro-intestinaux, des ulcérations et des perforations, potentiellement fatals, avec tous les AINS, y compris Aleve. Ces symptômes peuvent survenir à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes avant-coureurs ou antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères. Les études conduites jusqu'ici n'ont pas permis de démontrer que certains patients ne courent aucun risque de développer un ulcère ou un saignement du tractus gastro-intestinal.

Les personnes âgées présentent plus souvent des effets indésirables avec les AINS, surtout des perforations gastro-intestinales et des saignements,

qui peuvent s'avérer fatals (voir rubrique 4.2 : « Posologie et mode d'administration »). Les patients présentant un handicap mental semblent moins bien tolérer les ulcères et les saignements, que les autres patients. La plupart des complications gastro-intestinales fatales des AINS ont été enregistrées dans cette population de patients. Le risque de saignements gastro-intestinaux, d'ulcérations ou de perforations est maximal en cas d'augmentation de la dose de l'AINS, chez les patients ayant un antécédent d'ulcère, surtout si celui-ci s'est compliqué de saignements et de perforations (voir rubrique 4.3 : « Contre-indications ») et chez les sujets âgés. Ces patients doivent commencer le traitement avec la dose la plus faible possible. Chez ces patients, il faut envisager de combiner le traitement avec des médicaments protecteurs (comme du misoprostol ou des inhibiteurs de la pompe à protons), ainsi que chez les patients qui ont également besoin d'une faible dose d'acide acétylsalicylique ou d'autres produits susceptibles de majorer le risque de problèmes gastro-intestinaux (voir ci-dessous et rubrique 4.5 : « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

La prudence est de rigueur lors de l'administration d'AINS à des patients ayant un antécédent de maladies inflammatoires de l'intestin (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), étant donné que leur affection pourrait s'aggraver (voir rubrique 4.8 : « Effets indésirables »).
Les patients ayant un antécédent d'effets indésirables gastro-intestinaux et notamment les sujets âgés doivent signaler tout symptôme gastro-intestinal inhabituel (surtout des saignements gastro-intestinaux), en particulier lors des premiers stades du traitement. Si un patient traité par Aleve développe une perforation gastro-intestinale ou un saignement, le traitement doit être arrêté.

Chez les patients ayant des antécédents de maladies gastro-intestinales, Aleve doit être administré sous surveillance stricte. Les études ouvertes impliquant des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde et présentant une dysfonction gastro-intestinale sévère et/ou ne tolérant pas d'autres AINS fréquemment utilisés ont démontré que le naproxène sodique est habituellement bien toléré.

Dans les études cliniques, le nombre de patients ayant développé des symptômes gastro-intestinaux sous naproxène sodique était plus faible par rapport au nombre enregistré avec les autres formes de naproxène. Le nombre de patients ayant quitté l'étude prématurément en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux était plus faible avec le naproxène sodique.

Comme c'est le cas avec d'autres AINS, l'incidence et la sévérité des complications gastro-intestinales augmentent avec la dose et la durée du traitement par naproxène sodique.

La prudence est de rigueur chez les patients traités simultanément par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcérations ou de saignements, comme les corticostéroïdes, les anticoagulants, notamment la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires, comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5 : « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Précautions chez les sujets âgés
Les personnes âgées présentent plus souvent des effets indésirables avec les AINS, surtout des perforations gastro-intestinales et des saignements, qui peuvent s'avérer fatals. La clairance est réduite chez les sujets âgés. Il est recommandé d'utiliser une gamme permettant une posologie plus faible (voir rubrique 4.2 : « Posologie et mode d'administration »).

Réactions cutanées
On a mentionné de très rares cas de réactions cutanées sévères, potentiellement fatales, tels qu'une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), et un syndrome de Lyell, lors de l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8 : « Effets indésirables »). Le risque semble plus élevé au début du traitement, les réactions survenant le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Aleve doit être arrêté dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésions muqueuses, un syndrome de Stevens-Johnson, ou une nécrolyse épidermique toxique ou un DRESS ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes)
Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les personnes sensibles.
Des réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes) peuvent survenir, que les patients aient ou non des antécédents d'hypersensibilité lors de l'administration d'aspirine, d'autres AINS ou de produits contenant du naproxène. De telles réactions peuvent aussi survenir chez des patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke, de réactivité bronchospastique (p. ex. asthme), de rhinite et de polypes nasaux. Cela s'applique également aux patients présentant des réactions allergiques (p. ex. réactions cutanées, prurit, urticaire) au naproxène ou à d'autres AINS.
Les réactions anaphylactoïdes peuvent avoir une issue fatale, tout comme l'anaphylaxie.

Un bronchospasme peut être déclenché chez les patients présentant un antécédent d'asthme, d'affection allergique, ou encore d'hypersensibilité à l'aspirine.

Effets rénaux
On a décrit des cas de diminution de la fonction rénale, d'insuffisance rénale, de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie, de nécrose papillaire rénale et occasionnellement de syndrome néphrotique avec Aleve.

Comme c'est le cas avec d'autres AINS, la prudence est donc de rigueur lors de l'utilisation d'Aleve chez des patients présentant une diminution de la fonction rénale ou un antécédent d'affections rénales : le naproxène inhibe en effet la synthèse des prostaglandines. La prudence est de rigueur chez les patients présentant une réduction du volume sanguin et/ou une diminution de la perfusion rénale : les prostaglandines rénales jouent en effet un rôle positif dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'Aleve ou d'autres AINS peut entraîner une réduction dose-dépendante de la formation de prostaglandines rénales, ce qui peut déboucher sur une décompensation rénale ou une insuffisance rénale aiguë. Les patients présentant une diminution de la fonction rénale, une hypovolémie, une insuffisance cardiaque, des troubles de la fonction hépatique, une déplétion sodée, les patients traités par diurétiques et les sujets âgés courent un risque maximal. Habituellement, l'arrêt du traitement par Aleve sera suivi du retour à l'état existant avant le traitement. La plus grande prudence est donc de rigueur chez ces patients, et il est recommandé de surveiller le taux de créatinine sérique et/ou la clairance de la créatinine lors de l'administration d'Aleve. Éventuellement, on peut réduire la dose quotidienne pour limiter le risque d'accumulation excessive de métabolites du naproxène chez ces patients.

L'utilisation d'Aleve n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min, étant donné l'accumulation des métabolites du naproxène chez ces patients.

En raison de la liaison élevée aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne diminue pas la concentration plasmatique du naproxène.

Chez les patients traités concomitamment par un AINS et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, un contrôle régulier de la fonction rénale est recommandé chez les sujets âgés, les patients souffrant d'insuffisance rénale et dans tous les cas où le débit plasmatique dans les reins est réduit : déshydratation, déplétion sodée, prise de diurétiques et décompensation cardiaque sévère.

Effets hépatiques
Comme c'est le cas avec d'autres AINS, des anomalies d'un ou plusieurs tests de la fonction hépatique peuvent survenir. Ces anomalies peuvent être la conséquence d'une hypersensibilité plutôt que d'une toxicité directe. On a rapporté des réactions hépatiques sévères telles qu'ictère et hépatite (quelques cas d'hépatite se sont avérés fatals) avec Aleve et d'autres AINS. On a rapporté une réactivité croisée.

Hématologie
Le naproxène diminue l'agrégation plaquettaire et allonge le temps de saignement.
Il faut en tenir compte lors de la détermination du temps de saignement.
Les patients présentant des troubles de la coagulation et les patients traités par des médicaments interférant avec l'hémostase doivent être suivis attentivement en cas d'administration d'Aleve. Les patients présentant un risque hémorragique accru et les patients traités par anticoagulants (p.ex. des dérivés du dicoumarol) peuvent courir un risque accru d'hémorragies en cas d'administration concomitante d'Aleve.

Effets antipyrétiques
L'action antipyrétique et anti-inflammatoire du naproxène peut réduire la fièvre et les phénomènes inflammatoires, entraînant la perte de leur valeur diagnostique.

Stéroïdes
Si la dose de stéroïdes est réduite ou si les stéroïdes sont arrêtés pendant le traitement, il faut le faire lentement. Les patients doivent dès lors être suivis de près pour détecter d'éventuels effets indésirables, parmi lesquels des signes d'insuffisance corticosurrénalienne ou une aggravation des symptômes d'arthrite.

Effets oculaires
Les études n'ont pas révélé d'anomalies oculaires attribuables à l'administration d'Aleve. Dans de rares cas, des anomalies telles que papillite, névrite optique rétrobulbaire et œdème papillaire ont été rapportées chez des patients traités par AINS, y compris Aleve, mais on n'a pas pu démontrer de relation causale. Par conséquent, les patients qui développent des troubles visuels pendant le traitement par Aleve doivent subir un examen ophtalmologique.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».**Rétention d'eau/de sels en cas de maladies cardiovasculaires et œdèmes périphériques**
On n'a pas rapporté de rétention sodée dans les études métaboliques, mais il se pourrait néanmoins que les patients présentant une fonction cardiaque réduite courent un risque accru en cas de prise d'Aleve. La prudence est de rigueur chez les patients ayant un antécédent d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, étant donné qu'on a mentionné une rétention hydrique et des œdèmes avec les AINS.

On a constaté des œdèmes périphériques chez certains patients traités par Aleve ou d'autres AINS.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires
Les patients ayant un antécédent d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque doivent être suivis de près, puisqu'on a mentionné des cas de rétention hydro-sodée et d'œdèmes en cas de traitement par AINS.
Les études cliniques et les données épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation de coxibs et de certains AINS (surtout s'ils sont utilisés longtemps et à une posologie élevée) peut être associée à une légère augmentation du risque de thrombose artérielle (comme un infarctus myocardique ou un accident vasculaire cérébral). Bien que les données indiquent que le risque est moindre avec le naproxène (1000 mg par jour), il ne peut être totalement exclu. Les données disponibles sur les effets du naproxène sodique à faible dose (220 mg – 660 mg par jour) ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions claires concernant d'éventuels risques thrombotiques.
Les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive, de cardiopathies ischémiques, de maladies artérielles périphériques et/ou d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ne peuvent être traités par naproxène qu'après une évaluation soigneuse.
La prudence est également de rigueur avant d'instaurer un traitement à long terme chez des patients présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (comme hypertension, hyperlipidémie, diabète ou tabagisme).
Le naproxène peut atténuer l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Si vous êtes traité(e) par acide acétylsalicylique et envisagez de prendre du naproxène sodique, vous devez en informer votre médecin (voir rubrique 4.5 : « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).
Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités avec du naproxène. Le syndrome de Kounis est défini comme des symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou hypersensible, associés à un rétrécissement des artères coronaires et pouvant potentiellement conduire à un infarctus du myocarde.

Précautions relatives à la fertilité
Selon certaines preuves, les médicaments qui inhibent la cyclo-oxygénase / la synthèse des prostaglandines peuvent altérer la fertilité des femmes via un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

Chez les patients ayant les antécédents médicaux complémentaires suivants, le naproxène sodique ne peut être utilisé que sous surveillance étroite du médecin :

- patients utilisant d'autres antalgiques
- patients utilisant des stéroïdes
- patients souffrant de troubles de la coagulation ou utilisant des médicaments qui influent sur l'hémostase
- patients sous traitement diurétique intensif
- patients souffrant de troubles rénaux, hépatiques ou cardiaques sévères

Association avec d'autres AINS
L'association d'Aleve et d'autres AINS n'est pas recommandée, étant donné le risque cumulatif d'effets indésirables sévères provoqués par les AINS.

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

Certains antiacides activent l'absorption du naproxène (bicarbonate sodique, hydroxyde d'aluminium contenant du magnésium) ; d'autres diminuent l'absorption, que ce soit légèrement (carbonate de magnésium) ou de manière plus prononcée (oxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium). Cependant, ces phénomènes ont globalement peu de signification clinique.
L'administration simultanée de cholestyramine peut ralentir l'absorption du naproxène, mais l'absorption totale n'est pas modifiée.
La prise de nourriture peut ralentir l'absorption d'Aleve, mais l'absorption totale n'est pas modifiée.

L'administration simultanée de naproxène et d'autres AINS, incluant les salicylés et les dérivés pyrazolés, augmente le risque de troubles gastro-intestinaux et doit dès lors être évitée (voir rubrique 4.4 : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Aspirine faiblement dosée :
Le naproxène peut atténuer l'effet antiagrégant plaquettaire irréversible engendré 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 de patients courant un risque cardiovasculaire élevé au moyen de naproxène sodique peut entraîner une diminution de la protection cardiovasculaire induite par l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.4 : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Le naproxène se lie fortement à l'albumine dans le plasma. Théoriquement, le naproxène peut donc interagir avec d'autres médicaments liés à l'albumine, comme les anticoagulants coumariniques, les dérivés des sulfonylurées, les hydantoïnes, d'autres AINS et l'aspirine. En cas d'administration simultanée de naproxène et d'une hydantoïne, d'un sulfamide ou d'une sulfonylurée, la dose doit dès lors être adaptée, le cas échéant.

Les études cliniques conduites avec du naproxène et des anticoagulants coumariniques n'ont pas révélé d'interactions significatives. Les AINS peuvent cependant renforcer les effets des anticoagulants tels que la warfarine. Le naproxène inhibe l'agrégation plaquettaire et allonge le temps de saignement. Il faut en tenir compte lors de la détermination du temps de saignement.
Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et allongent le temps de saignement. L'association de naproxène avec des anticoagulants et de la ticlopidine augmente dès lors le risque de saignements, surtout en cas de lésions de la muqueuse gastro-intestinale. Le taux de prothrombine doit être contrôlé régulièrement.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de probénécide. Cette association peut en effet augmenter les concentrations plasmatiques et la demi-vie du naproxène.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de méthotrexate (à des doses supérieures ou égales à 15 mg par semaine).
Le naproxène et d'autres médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines réduisent en effet la clairance du méthotrexate, et peuvent donc en augmenter la toxicité.

Comme c'est le cas avec les IEC, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un AINS peut augmenter le risque d'atteinte de la fonction rénale, d'insuffisance rénale aiguë et d'élévation du taux de potassium dans le sang, en particulier chez les patients présentant déjà une diminution de la fonction rénale. Cette association doit être administrée avec la prudence nécessaire, en particulier chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des IEC et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
Occasionnellement, on a observé une certaine inhibition de l'action des diurétiques de l'anse, comme le furosémide, ou de diurétiques agissant au niveau des tubules distaux, comme la spironolactone.
On peut observer une diminution modérée de l'action antihypertensive des bêta-bloquants. Le contrôle de la tension artérielle est indiqué pour exclure cette interaction.

Tout comme les autres AINS, le naproxène peut augmenter le risque d'insuffisance rénale en cas d'utilisation d'IEC.

Les études *in vitro* indiquent une interférence avec le métabolisme de la zidovudine, entraînant une élévation des concentrations plasmatiques de zidovudine. Pour cette raison, il faut envisager de réduire la dose de zidovudine.

Le naproxène diminue la clairance rénale du lithium, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du lithium. Cela peut donner lieu à des nausées, une polydipsie, une polyurie, des tremblements, un état confusionnel.

On a suggéré d'arrêter temporairement Aleve 48 heures avant la réalisation de tests de la fonction surrénalienne, étant donné que le naproxène peut interférer artificiellement avec certains tests des 17-cétostéroïdes. Aleve peut également interférer avec le dosage urinaire de l'acide 5-hydroxy-indolacétique (5HIAA).

L'administration simultanée de corticostéroïdes augmente le risque de lésions gastro-intestinales provoquées par les AINS (voir rubrique 4.4 : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

La néphrotoxicité de la ciclosporine est renforcée.

Les AINS peuvent éventuellement contrecarrer l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique.

Le risque de saignements gastro-intestinaux augmente (voir rubrique 4.4 : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») lors de l'association d'AINS et d'antiagrégants plaquettaires ou d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Lorsque le naproxène sodique est pris pendant de courtes périodes, les interactions cliniques significatives avec les antiacides, les antidiabétiques, les hydantoïnes, le probénécide et la zidovudine ne sont pas pertinentes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet négatif sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données issues des études épidémiologiques indiquent un risque accru de fausse-couche, de malformations cardiovasculaires et de gastroschisis en cas de prise d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires augmentait de moins de 1 % à 1,5 % environ. Il est admis que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Les études réalisées chez l'animal ont démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires, ainsi que de la mortalité embryonnaire et fœtale. On a en outre rapporté une incidence accrue de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période organogénétique.
À partir de la 20e semaine d'aménorrhée, l'utilisation de naproxène peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. Au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, l'administration de naproxène doit être évitée, sauf en cas de nécessité absolue. Si le naproxène est utilisé chez une femme qui essaie de concevoir un enfant ou pendant le premier et deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios doit être envisagée après une exposition à Aleve pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine d'aménorrhée. Le traitement avec Aleve doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.
Durant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- une dysfonction rénale, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligoamnios (voir ci-dessus) .
La mère et le nouveau-né peuvent être exposés, en fin de grossesse, à :
- une prolongation éventuelle du temps de saignement, un effet antiagrégant susceptible d'apparaître même à de très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines, entraînant un retard ou un allongement du travail.
Par conséquent, Aleve est contre-indiqué durant le troisième trimestre de la grossesse (voir aussi rubrique 4.3 : « Contre-indications »).

Allaitement :
Le naproxène passe dans le lait maternel (environ 1 % de la concentration plasmatique). Étant donné les effets indésirables possibles des médicaments qui inhibent les prostaglandines sur les nouveau-nés, leur utilisation pendant la période d'allaitement est déconseillée.

Fertilité:
Comme tout inhibiteur de la cyclo-oxygénase/de la synthèse des prostaglandines, le naproxène peut réduire la fertilité chez les femmes et il n'est pas indiqué chez les femmes qui désirent une grossesse. Chez les femmes qui ont du mal à être enceintes ou qui subissent un bilan d'infertilité, il faut envisager l'arrêt d'Aleve. L'effet négatif sur la fertilité de la femme est réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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

Certains patients se plaignent de somnolence, d'étourdissements, de vertiges, d'insomnies ou de dépression en cas d'utilisation d'Aleve. Si les patients présentent ces effets, ou d'autres effets indésirables, ils doivent faire preuve de prudence lors de la pratique d'activités qui nécessitent de la vigilance.

4.8 Effets indésirables

Tableau des effets indésirables
Les effets indésirables suivants ont été observés avec le naproxène ou le naproxène sodique, y compris aux doses soumises à prescription.

Les fréquences des effets indésirables observés lors d'études cliniques sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (≥ 1/100, <1 /10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	Méningite à liquide clair

Affections du système immunitaire	Très rare	Anaphylaxie / réactions anaphylactoïdes, y compris choc d'issue fatale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques (leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique)
	Fréquence indéterminée	Aplasie médullaire
Affections psychiatriques	Très rare	Troubles psychiques, dépression, rêves anormaux, troubles de la concentration
Affections du système nerveux	Fréquent	Étourdissements, céphalées, sensations ébrieuses
	Peu fréquent	Hébétude, insomnie, somnolence
	Très rare	Méningite aseptique, troubles de la fonction cognitive, convulsions
	Fréquence indéterminée	Syncope
Affections oculaires	Très rare	Troubles visuels, opacité de la cornée, papillite, névrite optique rétrobulbaire, œdème papillaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
	Très rare	Troubles auditifs, acouphènes, perte d'audition
Affections cardiaques	Très rare	Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, œdème pulmonaire, palpitations
	Fréquence indéterminée	Une insuffisance cardiaque a été mentionnée en rapport avec les AINS, syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Très rare	Vasculite
	Fréquence indéterminée	Des cas d'œdèmes, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont été mentionnés en rapport avec les AINS
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Dyspnée, asthme, pneumonie à éosinophiles
	Fréquence indéterminée	Œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac, douleurs abdominales
	Peu fréquent	Diarrhée, constipation, vomissements
	Rare	Ulcères peptiques avec ou sans saignements et/ou perforation (parfois fatals, surtout chez les sujets âgés) (voir rubrique : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), hémorragie gastro-intestinale, hématémèse, méléna
	Très rare	Pancréatite, colite, aphtes, stomatite, œsophagite, ulcérations intestinales
	Fréquence indéterminée	Flatulences, ulcères gastro-intestinaux non peptiques, stomatite ulcéreuse, aggravation d'une colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn (voir rubrique : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), gastrite
Affections hépatobiliaires	Très rare	Hépatite (fatale dans quelques cas), jaunisse, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Exanthème (éruption cutanée), démangeaisons (prurit), urticaire

	Rare	Œdème angioneurotique (œdème de Quincke)
	Très rare	Alopécie (habituellement réversible), photosensibilisation, porphyrie, érythème polymorphe exsudatif, réactions bulleuses y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, érythème noueux, éruption médicamenteuse, lichen plan, pustules, éruption cutanée, lupus érythémateux disséminé, réactions de photosensibilité incluant porphyrie cutanée tardive (pseudo-porphyrie) ou épidermolyse bulleuse (en cas d'hypersensibilité cutanée, de formation de vésicules ou d'autres symptômes suggérant une pseudo-porphyrie, le traitement doit être arrêté et le patient doit être surveillé), ecchymoses, purpura, hypersudation, syndrome de Lyell
	Fréquence indéterminée	Éruption pigmenté fixe, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	Myalgies, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Insuffisance rénale
	Très rare	Néphrite interstitielle, nécrose papillaire rénale, syndrome néphrotique, défaillance rénale, hématurie, protéinurie
	Fréquence indéterminée	Néphropathie
Affections congénitales, familiales et génétiques	Très rare	Fermeture du canal artériel
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Infertilité chez la femme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Œdème périphérique, en particulier chez les patients avec hypertension ou défaillance rénale, pyrexie (incluant frissons et fièvre)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Investigations	Très rare	Œdème, soif, malaise
	Très rare	Élévation de la créatinine sérique, anomalies des tests de la fonction hépatique, hyperkaliémie

Les études cliniques et les données épidémiologiques indiquent que l'utilisation de certains AINS (surtout s'ils sont utilisés longtemps et à une posologie élevée) peut augmenter légèrement le risque de thrombose artérielle (comme un infarctus myocardique et un accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4 : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes
Un surdosage significatif de naproxène peut provoquer les symptômes suivants : vertiges, somnolence, douleurs épigastriques, douleurs abdominales, brûlures d'estomac, indigestion, nausées, troubles transitoires de la fonction hépatique, hypoprothrombinémie, dysfonction rénale, acidose métabolique, apnées, désorientation ou vomissements. Des convulsions ont été rapportées dans de rares cas, mais on ignore si elles étaient ou non imputables au naproxène.

Des saignements gastro-intestinaux peuvent survenir. Dans de rares cas, on peut également observer de l'hypertension, une insuffisance rénale aiguë réversible, une dépression respiratoire et un coma après la prise d'AINS.
On a mentionné des cas de réactions anaphylactoïdes après l'utilisation thérapeutique d'AINS. De tels cas peuvent également se produire après un surdosage.
On ignore la dose de naproxène qui constitue une menace pour le pronostic vital.

Traitement
Après un surdosage d'AINS, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique et de soutien. Le naproxène sodique pouvant être absorbé rapidement, il faut anticiper des concentrations sanguines élevées précoces.
Il n'existe pas d'antidote spécifique. Chez les patients symptomatiques qui sont vus dans les 4 heures suivant l'ingestion, et en cas de surdosage important, il peut être utile de contrecarrer l'absorption (p.ex. au moyen de charbon activé). Une diurèse forcée, l'alcalinisation des urines, une hémodialyse ou une hémoperfusion ne sont vraisemblablement pas très utiles, étant donné le degré élevé de liaison aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire non stéroïdien, code ATC : M01AE02

Le naproxène sodique est un principe actif ne contenant pas de stéroïdes, qui appartient à la classe des dérivés propioniques. C'est un analgésique non narcotique, doté de propriétés anti-inflammatoires et antipyrétiques. Le naproxène sodique inhibe la cyclo-oxygénase, une enzyme qui transforme l'acide arachidonique en certaines prostaglandines, des substances impliquées dans la médiation de l'inflammation, dans la douleur et la pyrogenèse.
Le naproxène sodique est un inhibiteur non sélectif de la COX, qui inhibe à la fois la COX-1 et la COX-2. Il inhibe la formation de la thromboxane-synthase A2 (TXA2), qui dépend de la COX-1 et qui réduit l'agrégation plaquettaire, et de la prostacycline (PGI2), qui dépend de la COX-2 et qui est un important médiateur vasodilatateur.
Le naproxène sodique soulage la douleur, abaisse la fièvre et diminue la réponse inflammatoire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le naproxène sodique se dissout dans l'eau et est complètement et rapidement absorbé dans le tractus digestif après une administration orale. En raison de cette absorption rapide et complète, des taux sanguins significatifs et le début du soulagement de la douleur sont obtenus dans les 20 minutes suivant l'administration. Le pic plasmatique est atteint au bout de 1-2 heures après chaque prise, en fonction de la quantité de nourriture absorbée. Le volume de distribution est d'environ 0,1 l/kg et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) d'environ 14 heures.
Aux doses thérapeutiques, le médicament est lié à plus de 99 % aux protéines plasmatiques. 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 %).
Les données pharmacocinétiques démontrent la linéarité aux doses recommandées. Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère peuvent présenter des concentrations plus élevées de naproxène libre. Lors d'insuffisance rénale sévère, l'élimination du naproxène est réduite, mais aucune accumulation significative n'a été observée aux doses recommandées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Comme d'autres AINS, le naproxène sodique provoque des retards dans la mise bas chez l'animal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polyvidone, cellulose microcristalline, talc, stéarate de magnésium, eau purifiée, opadry bleu (E132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver hors de la vue et de la portée des enfants.
À conserver à température ambiante (15C°-25C°), à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en PVC avec une couche d'aluminium, présentée dans une boîte en carton contenant 10, 24 et 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BAYER SA – NV, Kouterveldstraat 7A 301, B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE198213
LU: 2000090015

- LU 0358431 : boîte en carton contenant 10 comprimés pelliculés.
- LU 0685501 : boîte en carton contenant 24 comprimés pelliculés.
- LU 0284421 : boîte en carton contenant 30 comprimés pelliculés.

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

A. Date de première autorisation : 21.12.1998.
B. Date du dernier renouvellement : 09.11.2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 04/2025