

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr. 2302	Pag. 1 van 16

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naproxen Aurobindo 250 mg, tabletten
Naproxen Aurobindo 500 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Naproxen Aurobindo 250 mg tablet bevat 250 mg naproxen.
Elke Naproxen Aurobindo 500 mg tablet bevat 500 mg naproxen.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke Naproxen Aurobindo 250 mg tablet bevat 64,03 mg lactosemonohydraat.
Elke Naproxen Aurobindo 500 mg tablet bevat 128,06 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Naproxen Aurobindo 250mg Tabletten:

Geelgekleurde, gevlekte, tweezijdig bolle, schuine randen, ronde vorm (diameter 10,5 mm), , niet-omhulde tabletten en met de inscriptie "T" en "18" aan beide zijden van de breukstreep aan de ene kant en glad aan de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Naproxen Aurobindo 500mg Tablets:

Geelgekleurde, gevlekte, tweezijdig bolle, ronde vorm, niet-omhulde tabletten en met de inscriptie "T" en "20" aan beide zijden van de breukstreep aan de ene kant en glad aan de andere kant. De grootte is 18,5 mm x 8 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

Behandeling van reumatoïde artritis, osteoartritis (degeneratieve artritis), de ziekte van Bechterew, acute jicht, acute spier- skeletaandoeningen en dysmenorroe.

Kinderen:

Juveniele chronische artritis

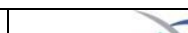
4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagst mogelijke effectieve dosering voor een zo kort mogelijke periode te gebruiken, die nodig is om de symptomen (zie rubriek 4.4) te bestrijden.

Volwassenen

Reumatoïde artritis, artrose en ankylosing spondylitis (de ziekte van Bechterew).

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Bijsluiter			
		Rev.nr. 2302	Pag. 2 van 16

500 mg tot 1 gram genomen in 2 doses binnen een interval van 12 uur of bij uitzondering als een enkele toediening. In de volgende gevallen wordt een aanvangsdosering van 750 mg per dag of 1 gram per dag, voor de acute fase, aanbevolen:

- bij patiënten met ernstige nachtpijn en/of ochtendstijfheid,
- bij patiënten die van de hoge dosering van een ander antireumatisch middel worden overgezet op naproxen,
- bij patiënten met artrose, waarbij de pijn het overheersend symptoom is.

Acute jicht

Initiële dosis van 750 mg, dan 8 uur later 500 mg, daarna 250 mg om de 8 uur tot de crisis voorbij is.

Acute aandoeningen van het bewegingsapparaat en dysmenorroe

500 mg aanvankelijk gevolgd door 250 mg om de 6 á 8 uur; als nodig is, met een maximale dagelijkse dosering -na de eerste dag- van 1250 mg.

Ouderen

Studies tonen aan dat hoewel de totale plasmaconcentratie van naproxen onveranderd is gebleven, de ongebonden plasmafractie van naproxen is verhoogd bij ouderen. Het gevolg voor de dosering van Naproxen is niet bekend. Net als bij andere geneesmiddelen die gebruikt worden bij oudere mensen, is het verstandig om de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende een zo kort mogelijke periode. Ouderen zijn meer vatbaar voor bijwerkingen. De patiënt dient regelmatig gecontroleerd te worden op gastro-intestinaal bloeden tijdens de NSAID-therapie. Voor het effect van verminderde eliminatie bij ouderen, zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten (meer dan 5 jaar, boven de 25 kg gewicht)

Voor juveniele chronische artritis: 10 mg per kg per dag, verdeeld over twee doses met een interval van 12 uur. Naproxen wordt niet aanbevolen voor gebruik bij andere indicaties bij kinderen jonger dan 16 jaar.

Nier- / leverinsufficiëntie

Een lagere dosering moet worden overwogen bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Naproxen is gecontra-indiceerd bij patiënten met een uitgangswaarde van de creatinineklaring minder dan 30 ml / minuut, omdat excessieve accumulatie van naproxen metabolieten is waargenomen bij patiënten met ernstig nierfalen of die dialyse ondergaan (zie rubriek 4.3).

De behandeling moet worden beoordeeld op regelmatige tijdstippen en gestaakt als er geen voordeel wordt gezien of intolerantie optreedt.

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

De tabletten dienen bij voorkeur te worden ingenomen met of na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Actief, of eerder optredende maagzweer/bloeding (twee of meer duidelijke periodes van bewezen ulceratie of bloeding). Geschiedenis van gastro-intestinale bloeden of perforatie, gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's.

Overgevoeligheid voor naproxen, naproxennatrium, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Omdat de mogelijkheid bestaat voor kruisgevoeligheidsreacties, moet naproxen niet worden toegediend aan patiënten die na toediening van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïde ontstekingsremmende (prostaglandinesynthetaseremmende middelen) middelen een allergische reactie

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Bijsluiter		
		Rev.nr. 2302
		Pag. 3 van 16

hebben vertoond zoals astma, rinitis of urticaria. Deze reacties kunnen fataal zijn. Ernstige anafylactische reacties op naproxen zijn gemeld bij deze patiënten.

- Ernstige nierinsufficiëntie (creatine klaring <30 ml/min).
- Ernstig hartfalen.
- Ernstig leverfalen.

Naproxen is gecontra-indiceerd gedurende het laatste trimester van een zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode, die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Naproxen dient onder nauwkeurig medisch toezicht te worden toegediend aan patiënten met aandoeningen van het maag-darmkanaal in de anamnese, aan patiënten met stoornissen in de bloedstolling evenals patiënten die langdurig NSAID's gebruiken.

Het ontstaan van bronchospasmen kan worden versneld bij patiënten die lijden aan, of een voorgeschiedenis hebben van bronchiaal astma of allergische aandoeningen of overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur.

Zoals met andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, kunnen verhogingen van één of meer leverfunctietesten optreden. Hepatische afwijkingen kunnen het gevolg zijn van overgevoeligheid in plaats van directe toxiciteit. Ernstige leververstoringen, met inbegrip van geelzucht en hepatitis (enkele gevallen van hepatitis met fatale afloop), zijn gemeld voor dit geneesmiddel zoals bij andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen. Kruisreactiviteit werd gerapporteerd.

SLE en gemengde bindweefselziekte

Bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) en gemengde bindweefsel-aandoeningen is er een verhoogd risico op aseptische meningitis (zie paragraaf 4.8).

Naproxen vermindert de plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd.

Patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken dienen zorgvuldig te worden geobserveerd tijdens gebruik van naproxen.

Patiënten die naast naproxen coumarinederivaten of heparine gebruiken, hebben een verhoogd risico op bloedingen. De voordelen dienen in dat geval te worden afgewogen tegen de risico's. In ieder geval wordt gelijktijdig gebruik van naproxen met een hoge dosis heparine (of derivaten ervan) afgeraden.

Ernstige gastro-intestinale bijwerkingen kunnen voorkomen bij patiënten die prostaglandinesynthetaseremmende middelen gebruiken. Het risico op het ontstaan van maagdarmulcera of bloedingen neemt toe met de duur van het gebruik en dosering van naproxen. Dit risico is niet beperkt tot een bepaalde patiëntenpopulatie, maar bejaarden en verzwakte personen vertonen een slechtere tolerantie voor gastro-intestinale ulceraties of bloedingen dan anderen. De meest fatale gastro-intestinale effecten die aan prostaglandinesynthetaseremmende middelen werden toegeschreven kwamen bij deze populatie voor.

Anafylactische (anafylactoïde) reacties

Overgevoelighedsreacties kunnen optreden bij daarvoor gevoelige patiënten.

Anafylactische (anafylactoïde) reacties kunnen optreden bij patiënten met en zonder overgevoeligheid in de anamnese of bij patiënten die niet eerder blootgesteld zijn aan acetylsalicylzuur, naproxen

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Bijsluiter			
		Rev.nr. 2302	Pag. 4 van 16

(natrium) en andere NSAID's. Ze kunnen ook optreden bij patiënten met angio-oedeem, bronchospastische reactiviteit (b.v. astma), rinitis en neuspoliepen in de anamnese. Anafylactoïde reacties kunnen, evenals anafylaxis, fataal verlopen.

Bij enkele patiënten is lichte perifere oedeemvorming gerapporteerd. Bij metabole studies is geen natriumretentie waargenomen, maar het is niet uitgesloten dat bepaalde patiënten met (vermoedelijk) gestoorde hartfuncties meer kans hebben dit nevenverschijnsel te vertonen.

Effect op de nieren

Er zijn meldingen van nierfunctiestoornissen, nierfalen, acute interstitiële nefritis, hematurie, proteïnuria, necrose van de nierpapillen en in sommige gevallen nefrotisch syndroom geassocieerd met naproxen.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet naproxen met extreme voorzichtigheid worden toegediend, vooral als het een langdurige behandeling betreft. Er dient eveneens voor een voldoende diurese gezorgd te worden.

In geval van een verminderde nierperfusie, wordt aangeraden de nierfunctie voor en tijdens de behandeling met naproxen te volgen. Ernstige nierinsufficiëntie is een contra-indicatie, zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties".

Nierfalen als gevolg van verminderde productie van prostaglandines

De toediening van een NSAID kan een dosisafhankelijke verlaging van de prostaglandinevorming veroorzaken en nierfalen uitlokken. Patiënten met het grootste risico op deze reactie zijn patiënten met een verminderde nierfunctie, hartfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen en patiënten die diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-receptor antagonisten gebruiken en ouderen. De nierfunctie dient te worden gecontroleerd bij deze patiënten (zie ook paragraaf 4.3).

Gebruik bij patiënten met een verminderde leverfunctie

Tevens is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer hoge doses naproxen worden toegediend aan oudere patiënten, omdat er aanwijzingen zijn dat de hoeveelheid niet aan eiwitgebonden naproxen toeneemt bij deze patiënten. Naproxen is niet veilig bij patiënten met cirrose vanwege het verhoogde risico op gastro-intestinale bloedingen en nierdisfunctie.

Daar naproxen ontstekingsremmend, analgetisch en antipyretisch werkt, kunnen derhalve bepaalde infectie-symptomen gemaskeerd worden.

Oculaire effecten

In zeldzame gevallen zijn oogafwijkingen waaronder papillitis, retrobulbaire optische neuritis en papiloedeem (zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen") gemeld bij gebruikers van NSAID's inclusief naproxen, hoewel een oorzakelijk verband niet kon worden vastgesteld. Patiënten, bij wie visusstoornissen ontstaan tijdens de behandeling met naproxen, dienen oftalmologisch onderzocht te worden.

Indien de huid teer wordt, blaren of andere symptomen optreden, wijzend op pseudoporfyrie, dient de behandeling gestaakt te worden en de patiënt nauwlettend gecontroleerd te worden.

Wanneer een corticosteroïd door naproxen wordt vervangen en de substitutie gedeeltelijk of volledig plaatsvindt, dienen de gewone voorzorgsmaatregelen te worden toegepast die bij het staken van een corticosteroïd-behandeling in aanmerking komen.

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Bijsluiter		
		Rev.nr. 2302
		Pag. 5 van 16

Het gebruik van naproxen wordt niet aanbevolen bij patiënten onder de leeftijd van vijf jaar en die minder wegen dan 25 kg.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden, aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik), geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Epidemiologische studies suggereren dat naproxen bij lage doseringen (1000 mg per dag) geassocieerd kan worden met een lager risico, enig risico kan niet worden uitgesloten.

Patiënten met hypertensie, die niet onder controle is, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën, en/of cerebrovasculaire ziekte, dienen alleen behandeld te worden met naproxen na zorgvuldige overweging. Dezelfde overweging dient gemaakt te worden voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, omdat vochtretentie en oedeem zijn gemeld in verband met behandeling met NSAID's.

Combinatie met andere NSAID's

Het gebruik van naproxen met andere NSAID's, inclusief selectieve COX-2 remmers, dient te worden vermeden. Vanwege de cumulatieve risico's van het veroorzaken van ernstige NSAID-gerelateerde bijwerkingen.

Ouderen: ouderen hebben vaker bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie: gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAID's gedurende ieder moment van de behandeling; met of zonder waarschuwend symptomen of eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere doseringen; het eerder optreden van ulceratie, met name indien gecompliceerd door bloeding en perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagst beschikbare dosering. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpomp-remmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsmede bij patiënten die tegelijkertijd lage doseringen acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie rubriek 4.5).

Patiënten die eerder last hadden van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, dienen ieder ongebruikelijke abdominale symptomen (met name bloedingen) te melden, met name bij het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers en middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur.

Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die naproxen krijgen, dient behandeling gestopt te worden.

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Bijsluiter			
		Rev.nr. 2302	Pag. 6 van 16

NSAID's dienen met terughoudendheid gebruikt te worden bij patiënten met gastro-intestinale ziekten in de anamnese (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Dermatologisch

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn zeer zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico te lopen op deze reacties bij het begin van de behandeling; in de meerderheid van de gevallen begon de reactie binnen de eerste maand van de behandeling. Behandeling met naproxen dient gestopt te worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale laesies of ieder ander signaal van overgevoeligheid.

Voorzorgsmaatregelen in verband met zwangerschap

Het gebruik van naproxen kan de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient te worden overwogen het gebruik van naproxen te staken.

In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot besmettelijke ernstige complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van naproxen te vermijden indien sprake is van varicella.

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller bij hoofdpijn kan bestaande hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. Bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of ten gevolge van) het regelmatig gebruik van medicatie bij hoofdpijn, dient men rekening te houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie.

Naproxen Aurobindo bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Naproxen Aurobindo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

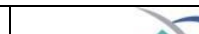
De volgende combinaties met naproxen moeten worden vermeden:

Anticoagulantia

Het wordt onveilig beschouwd wanneer NSAID's in combinatie worden genomen met antistollingsmiddelen zoals warfarine of heparine, tenzij onder direct medisch toezicht, gezien NSAID's de effecten van anticoagulantia (zie paragraaf 4.4) kan versterken.

Methotrexaat

Voorzichtigheid is geboden wanneer methotrexaat gelijktijdig met naproxen wordt gegeven. Verhoging van de toxiciteit van methotrexaat is waargenomen bij gecombineerde therapie met naproxen aangezien bij naproxen, zoals bij andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, is gerapporteerd dat het buisvormige secretie van methotrexaat in een diemodel verminderd.

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Bijsluiter			
		Rev.nr. 2302	Pag. 7 van 16

Ticlopidine

NSAID's moeten niet worden gecombineerd met ticlopidine vanwege de extra remming van de trombocytenfunctie.

NSAID's en aspirine

Andere analgetica inclusief cyclo-oxygenase-2-remmers: Vermijd het gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's (met inbegrip van aspirine), omdat dit de kans op bijwerkingen (zie paragraaf 4.4) verhoogd.

Mifepriston

NSAID's mogen pas worden gebruikt 8-12 dagen na het gebruik van mifepriston, omdat NSAID's het effect van mifepriston kan verminderen.

De volgende combinaties met naproxen kunnen een aanpassing van de dosering tot gevolg hebben of de patiënt moet onder specifieke controle worden gehouden:

Lithium

Naproxen vermindert de renale klaring van lithium. Dit kan lithium concentraties veroorzaken in het serum, oplopend tot 40%. Vanwege de zeer lage therapeutische index van lithium, moet de combinatie van lithium en NSAID's worden vermeden, tenzij de serumlithiumspiegels regelmatig kunnen worden gecontroleerd en eventuele lithiumconcentraties kunnen worden verlaagd.

Ciclosporine

Zoals bij alle NSAID's is voorzichtigheid geboden wanneer ciclosporine wordt toegediend vanwege het verhoogde risico op nefrotoxiciteit.

Probenecide

Gelijktijdige toediening van probenecide verhoogt de plasmaspiegels van naproxen en verlengt de halveringstijd in het plasma aanzienlijk.

Diuretica en andere antihypertensiva

Voorzichtigheid is geboden wanneer naproxen gelijktijdig wordt toegediend met diuretica, gezien er een verminderd vochtafdrijvend effect kan optreden. Het natriumdiuretisch effect van furosemide kan worden verminderd bij bepaalde geneesmiddelen van deze klasse. Diuretica kan het risico van nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.

Naproxen en andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen kan het bloeddrukverlagende effect van antihypertensiva verminderen.

ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten

Bij gelijktijdig gebruik van NSAID's met ACE-remmers of angiotensine-II-receptor antagonisten kan het risico op nierinsufficiëntie toenemen, vooral bij patiënten met een al eerder bestaande, slechte, nierfunctie (zie rubriek 4.4). Dit kan leiden tot acuut nierfalen, dat meestal reversibel is. Daarom moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij oudere mensen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn en monitoring van de nierfunctie dient te worden overwogen na het starten van gelijktijdige therapie en periodiek daarna.

Tacrolimus

Er bestaat een mogelijk risico op nefrotoxiciteit als NSAID's gelijktijdig worden toegediend met tacrolimus.

Clopidogrel

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Bijsluiter			
		Rev.nr. 2302	Pag. 8 van 16

Experimentele studies hebben aangetoond dat clopidogrel de naproxen, geïnduceerde gastro-intestinaal bloedverlies verhoogd. Dit geldt waarschijnlijk voor alle NSAID's.

Corticosteroiden

Zoals bij alle NSAID's is voorzichtigheid geboden bij het in combinatie toedienen met corticosteroiden vanwege het verhoogde risico op gastro-intestinale ulcera of bloeden.

Trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's)

Er is een verhoogd risico op gastro-intestinale bloeden (zie rubriek 4.4) als trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) worden gecombineerd met NSAID's.

Hydantoïnen, sulfonamiden of sulfonylureumderivaten

Vanwege de hoge plasma-eiwitbinding bij gebruik van naproxen, moeten patiënten die gelijktijdig hydantoïnen, anticoagulantia, andere NSAID's, aspirine of sulfonamide met een zeer hoge eiwitbinding gebruiken, onderzocht worden op tekenen van overdosering van deze geneesmiddelen. Bij patiënten die gelijktijdig naproxen gebruiken en een hydantoïne, sulfonamide of sulfonylureum, moeten worden gecontroleerd op de noodzaak van doseringsaanpassingen. Er zijn geen interacties waargenomen in klinische studies met naproxen en anticoagulantia of sulfonylureumderivaten, maar voorzichtigheid is toch aangeraden omdat interactie kan voorkomen met andere niet-steroïdale middelen van deze klasse.

Er wordt aangeraden om de behandeling met naproxen tijdelijk te staken, 48 uur vóór bijnierfunctietesten worden uitgevoerd, omdat naproxen bepaalde tests voor 17-ketogeen steroïden kunstmatig kan beïnvloeden. Op soortgelijke wijze kan naproxen interfereren met bepaalde testen van urine 5-hydroxyindoolazijnzuur.

Chinolon-antibiotica

Uit onderzoeken met dieren blijkt dat NSAID's het risico op convulsies, geassocieerd met chinolonen, kan verhogen. Patiënten die chinolonen gebruiken, kunnen een verhoogd risico op het ontwikkelen van convulsies hebben.

Hartglycosiden

NSAID's kan het risico op hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) verminderen en de plasmaniveaus van hartglycoside verhogen, bij gelijktijdige toediening met hartglycosiden.

Zidovudine en Ibuprofen

Er is een verhoogd risico op hematologische toxiciteit wanneer NSAID's worden toegediend met zidovudine. Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op hemartrose en een hematoom bij HIV(-positieve) hemofiliepatiënten, die gelijktijdig worden behandeld met zidovudine en ibuprofen.

Acetylsalicylzuur

Klinische farmacodynamische gegevens suggereren dat gelijktijdig gebruik van naproxen gedurende meer dan één achtereenvolgende dag het effect van laaggedoseerde acetylsalicylzuur op de bloedplaatjesactiviteit kan remmen en deze remming kan tot enkele dagen na het stoppen van het gebruik van naproxen aanhouden. De klinische relevantie van deze interactie is niet bekend.

Het klinische belang van de volgende combinaties, met naproxen, is nog niet vastgesteld:

Gelijktijdige toediening van antacida, colestyramine of voedsel kan de absorptie van naproxen vertragen, maar heeft geen invloed op de omvang daarvan.

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Bijsluiter		Rev.nr. 2302 Pag. 9 van 16

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek wijzen uit dat er een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis bestaat, na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1 % tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandinesyntheseremmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire malformaties, gemeld in dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van dit middel leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in de tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom, tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet naproxen niet worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als naproxen wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk te worden gehouden en behandeling dient zo kort mogelijk te duren. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan dit middel worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en ductus arteriosus vernauwing uit te voeren. De behandeling met dit middel moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig vernauwing/sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven); de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap aan;
- mogelijke verlenging van de bloedingstijd: een anti-aggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
- remming van de contractie van de uterus, wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Ten gevolge hiervan is naproxen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Naproxen wordt in moedermelk van zogende vrouwen teruggevonden bij een concentratie van ongeveer 1% van het plasma. De mogelijkheid van bijwerkingen als gevolg van de remmende werking van prostaglandines bij pasgeborenen kan niet worden uitgesloten.. Naproxen dient daarom niet door zogende vrouwen gebruikt te worden.

Vruchtbaarheid

Er zijn enkele aanwijzingen dat middelen die cyclo-oxygenase/prostaglandine-synthese remmen, de vruchtbaarheid van vrouwen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar door het staken van de behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Bijsluiter		
		Rev.nr. 2302 Pag. 10 van 16

Naproxen kan slaperigheid, duizeligheid, vertigo, slaperigheid, vermoeidheid, gezichtsstoornissen of depressie veroorzaken. Dit kan in bepaalde gevallen consequenties hebben voor het vermogen tot het besturen van motorvoertuigen en/of het bedienen van gevaarlijke machines.

4.8 Bijwerkingen

De meest waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Ernstigere reacties die kunnen optreden zijn gastro-intestinale bloedingen, die soms fataal zijn, vooral bij oudere mensen (zie rubriek 4.4), ontsteking, ulceratie, perforatie en obstructie van het bovenste en onderste maagdarmkanaal, melaena, hematemesis, stomatitis, exacerbatie van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), oesofagitis, gastritis en pancreatitis.

Tijdens de medicatie met naproxen zijn de volgende bijwerkingen en symptomen, die niet in alle gevallen tot staken van de therapie aanleiding gaven, in verschillende gradaties en frequenties waargenomen.

Frequenties zijn gedefinieerd als:

Zeër vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeër zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem- /orgaanklasse	Bijwerking Frequentie					
	Zeër vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeër zelde n	Niet beke nd
Bloed- en lymfestelselaandoen ingen		Echymosen, verminderd aggregatievermogen van de bloedplaatjes, verlengde bloedingstijd.		Daling van het hemoglobinegehalte en/of het hematokriet, aplastische of hemolytische anemie, trombocytopenie, granulocytopenie, agranulocytose, eosinofilie, leucopenie.		
Immuunsysteemaan doeningen				Anafylactische reactie.		Allergische reactie
Voedings- en stofwisselings- stoornissen				Verminderde eetlust.		
Psychische stoornissen				Slaperigheid, nervositeit, euforie, abnormale dromen, verminderd concentratievermogen, cognitieve dysfunctie, lichte depressie, hallucinaties, verwardheid.		
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, licht gevoel in het hoofd.	Paresthesie	Aseptische meningitis, angioneurotisch oedeem, convulsies.		
Oogaandoeningen		Visuele stoornissen	Troebel zien.	Corneatroebeling, papillitis, retrobulbaire optische		

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -		RVG 108254, 108255	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Bijsluiter		Rev.nr. 2302	Pag. 11 van 16

				neuritis, papiloedeem.		
Evenwichtsorga- en ooraandoeningen		Oorsuizen.	Vertigo, gehoorsto- nissen.			
Hartaandoeningen			Hartklopping en.	Verhoogde bloeddruk, Hartfalen		
Bloedvataandoe- ningen				Vasculitis.		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en aandoeningen		Dyspneu.		Pulmonaal oedeem, eosinofiele pneumonitis, astma.		
Maagdarmstelsel- aandoeningen		Pyrosis, misselijkheid, gevoel van onwel zijn in het epigastrium of het abdomen, obstipatie, winderigheid.	Braken, bloedverties uit het maagdarmk- anaal, ulcus pepticum, stomatitis (zelden ulceratief), dorst, dyspepsie, diarree, maleana.	Perforatie van het maagdarmkanaal, niet- peptische ulcera, colitis, oesofagitis, haematemesis, pancreatitis, gevoel van droge mond, keelirritatie.		gastr itis, obstr uctie , verer gerin g van coliti s ulcer osa en de ziekt e 'van Croh n
Lever- en gal- aandoeningen			Abnormale leverfuntiet en	Stijging van de transaminasen of van de alkalische fosfatasen, stijging van het bilirubinegehalte, icterus, hepatitis, waarbij enkele gevallen met fataal verloop.		
Huid- en onderhuidaandoe- ningen		Huiderupties, pruritus.	Purpura.	Alopecia, urticaria, erythema multiforme, lichtgevoeligheidsreacties inclusief porphyria cutanea tarda, porphyria cutanea tarda- achtige reacties en epidermolysis bullosa, epidermale necrolyse, erythema nodosum, lichen planus, pustulaire reacties, "fixed drug eruptions", Stevens- Johnson syndroom.		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen				Spierzwakte.		myal gie, SLE (Syst emis che lupu s eryth emat osus)

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -		RVG 108254, 108255	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Bijsluiter		Rev.nr. 2302	Pag. 12 van 16

Nier- en urinewegaandoeningen				Pollakisurie, proteïnurie, glomerulaire nefritis, interstitiële nefritis, nierpapilnecrose, nefrotisch syndroom, nierinsufficiëntie, hematurie, verhoogd serumcreatinine, hyperkaliëmie.		
Voortplantingssysteem en borstaandoeningen						Onvruchtbaarheid bij vrouwen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Perifeer oedeem.	Transpiratie.	Vermoeidheid, temperatuurverlaging, pyrexia.		malaria

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van naproxen, vooral bij hoge doseringen (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik, geassocieerd kunnen worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen bij overdosering kunnen bestaan uit lethargie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn pijn in de maagstreek, abdominaal ongemak, gastro-intestinale bloeding, zelden diarree, brandend maagzuur, indigestie, misselijkheid, braken, voorbijgaande veranderingen in leverfuncties, leverbeschadiging, hypoprotrombinemie, desoriëntatie, convulsies (zelden), acute nierfalen, apneu en metabole acidose.

Hypertensie, ademhalingsdepressie en coma kunnen optreden na inname van NSAID's, maar zijn zeldzaam.

In één geval van overdosering met naproxen kan een voorbijgaande verlenging van de protrombinetijd als gevolg van hypotrombinemie het gevolg zijn geweest van selectieve remming van de synthese van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren.

Enkele patiënten hebben epileptische aanvallen gehad, maar het is niet bekend of deze naproxen-gerelateerd waren of niet. Het is niet bekend welke dosis van het medicijn levensbedreigend zou zijn.

Er zijn anafylactoïde reacties gemeld bij therapeutische inname van NSAID's, dit kan optreden in volgorde van overdosering.

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Bijsluiter		
		Rev.nr. 2302 Pag. 13 van 16

Behandeling

De behandeling bestaat in eerste instantie uit het voorkómen van absorptie door maaglediging en vervolgens water of limonade met geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans) te laten drinken. Bij grote hoeveelheden is maagspoelen geïndiceerd met achterlating van geactiveerde kool en natriumsulfaat.

De zuur-base-balans dient zorgvuldig te worden gevolgd in verband met het mogelijk ontstaan van een ernstige metabole acidose.

Er moet worden gezorgd voor een goede urineproductie.

De nier- en leverfunctie moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Patiënten dienen gedurende ten minste vier uur na inname van potentieel toxische hoeveelheden te worden geobserveerd.

Frequente of langdurige convulsies moeten worden behandeld met intraveneuze diazepam.

Andere maatregelen kunnen worden aangegeven door de klinische toestand van de patiënt.

Verdere behandeling is ondersteunend en symptomatisch.

Hemodialyse vermindert de plasmaconcentratie van naproxen niet, vanwege de hoge eiwitbinding.

Hemodialyse kan echter nog steeds aangewezen zijn bij een patiënt met nierfalen die naproxen heeft gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: naproxen is een prostaglandinesynthetaseremmend middel met analgetische en antipyretische eigenschappen. Deze eigenschappen zijn aangetoond door klinische studies bij de mens, alsmede door klassieke dierproeven.

ATC code: M01A E02

Werkingsmechanisme

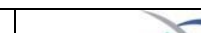
Naproxen is een prostaglandinesynthetaseremmend middel met analgetische en antipyretische eigenschappen. Deze eigenschappen zijn aangetoond door klinische studies bij de mens alsmede door klassieke dierproeven. Naproxen heeft een ontstekingsremmend effect, zelfs bij dieren die adrenalectomie hebben ondergaan. Dat wijst erop dat de werking niet wordt gemedieerd door de hypofyse/bijnieras.

Naproxen remt prostaglandinesynthetaseremmers, net als bij andere NSAID's, maar het exacte mechanisme van de anti-inflammatoire werking is niet bekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie na orale toediening uit het maag-darmkanaal, is praktisch volledig en geschiedt vrij snel. Na orale toediening worden piekplasmaconcentraties bereikt in 2 tot 4 uur, afhankelijk van de voedselinname. Naproxen is voornamelijk in het bloed aanwezig als onveranderd geneesmiddel, grotendeels gebonden aan plasma-eiwitten. De evenwichts-steady-state die moet worden bereikt binnen 3 dagen na aanvang van de therapie met een tweemaal daags doseringsschema.

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Bijsluiter		
		Rev.nr. 2302 Pag. 14 van 16

Distributie

De eiwitbinding van naproxen ligt hoger dan 99% bij normale doses.

Chronische alcoholische leverziekte verlaagt de totale plasmaconcentratie van naproxen, maar de concentratie van ongebonden naproxen neemt toe. Bij oudere mensen is de ongebonden plasmaconcentratie van naproxen verhoogd, hoewel de totale plasmaconcentratie onveranderd blijft.

Biotransformatie

30% van naproxen wordt in de lever omgezet naar 6-O-demethyl-naproxen.

Eliminatie

Bij toenemende dosering verloopt de urinaire excretie sneller dan op grond van lineaire processen zou kunnen worden verwacht. De halveringstijd in het plasma ligt in de orde van grootte van ongeveer 11-15 uur. Ongeveer 95% van de toegediende dosis wordt met de urine uitgescheiden via glomerulaire filtratie, hoofdzakelijk in de vorm van naproxen, 6-O-demethyl-naproxen of geconjugeerde vormen van genoemde stoffen.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Aangezien naproxen, zijn metabolieten en conjugaten voornamelijk door de nieren worden uitgescheiden, bestaat de mogelijkheid dat naproxenmetabolieten zich ophopen in aanwezigheid van nierinsufficiëntie. De eliminatie van naproxen is verminderd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Naproxen-bevattende producten worden niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met matige tot ernstige en ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min).

Pediatrische populatie

Het farmacokinetische profiel van naproxen bij kinderen van 5-16 jaar is vergelijkbaar met dat bij volwassenen, hoewel de klaring bij die kinderen gewoonlijk hoger is. Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met naproxen uitgevoerd bij pediatrie patiënten jonger dan 5 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

Naproxen werd 24 maanden lang in doseringen van 8, 16 en 24 mg/kg/dag, via het voedsel, aan Sprague-Dawley-ratten gegeven. Naproxen was niet carcinogeen voor de rat.

Mutageniteit

Er werd geen mutageniteit waargenomen in *Salmonella typhimurium* (5 cel-lijnen), *Saccharomyces cerevisiae* (1 cel-lijn) en lymfoomtesten in de muis.

Vruchtbaarheid

Naproxen had geen invloed op de vruchtbaarheid bij de rat na orale toediening van doses van 30 mg/kg/dag aan mannetjes en 20 mg/kg/dag aan vrouwtjes.

Teratogeniteit

Naproxen was niet teratogeen voor de rat en het konijn na orale toediening van doseringen van 20 mg/kg/dag tijdens de organogenese.

Perinatale/postnatale reproductie

Orale toediening van naproxen aan zwangere ratten, in doses van 2, 10 en 20 mg/kg/dag, tijdens het derde trimester van de zwangerschap, resulteerde in moeizame baring. Dit zijn bekende effecten van stoffen in deze klasse, die ook met aspirine en indometacine bij zwangere ratten werden

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Bijsluiter		
		Rev.nr. 2302 Pag. 15 van 16

aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Povidon (E1201)
Geel ijzeroxide (E172)
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Naproxen Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in doorzichtige PVC/ PE/ PVdC – aluminium blisterverpakking en witte ondoorzichtige HDPE-fles, afgesloten met een witte ondoorzichtige polypropyleen sluiting (verzegeld).

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 7, 10, 12, 15, 16, 20, 24, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 en 500 tabletten

Flesverpakking:

Naproxen Aurobindo 250 mg, tabletten: 30, 100, 250 en 1000 tabletten

Naproxen Aurobindo 500 mg, tabletten: 30, 100 en 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Naproxen Aurobindo 250, 500 mg, tabletten -	RVG 108254, 108255	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Bijsluiter		
		Rev.nr. 2302 Pag. 16 van 16

Naproxen Aurobindo 250 mg, tabletten RVG 108254
 Naproxen Aurobindo 500 mg, tabletten RVG 108255

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2014
 Datum van laatste verlenging: 24 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 23 maart 2023

Oude versie