

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naproxen Accord 250 mg tabletten

Naproxen Accord 500 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 250 mg naproxen

Elke tablet bevat 500 mg naproxen

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet van 250 mg bevat 68 mg lactose (als monohydraat)

Elke tablet van 500 mg bevat 137 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

250 mg tabletten:

Witte tot gebroken witte ronde, niet-gecoate tablet met plat oppervlak en schuine rand, met de inscriptie 'AP' aan de ene zijde en een breukstreep aan de andere zijde, met een diameter van ongeveer 10 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

500 mg tabletten:

Witte tot gebroken witte capsulevormige, biconvexe, niet-gecoate tablet met de inscriptie 'AR' aan de ene zijde en een breukstreep aan de andere zijde, met een afmeting van ongeveer 17,0 mm x 7,5 mm (lengte x breedte). De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Volwassenen:

Symptomatische behandeling van

- pijn en ontsteking bij

- reumatoïde artritis, spondyloartritis ankylosans, acute aanvallen van osteoartritis en spondylartrose
- acute jicht
- acute spierskeletaandoeningen.

- pijn bij primaire dysmenorroe.

250 mg tabletten:

Pediatrische populatie:

Symptomatische behandeling van juveniele idiopathische artritis bij kinderen vanaf 6 jaar (≥ 25 kg) en adolescenten.

500 mg tabletten:

Pediatrische populatie:

Symptomatische behandeling van juveniele idiopathische artritis bij adolescenten vanaf 12 jaar (≥ 50 kg).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ongewenste voorvallen kunnen tot een minimum worden beperkt door gebruik te maken van de laagste doeltreffende dosis gedurende de kortst mogelijke periode om symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.4).

Volwassenen

Reumatische aandoeningen

Het aanbevolen doseringsbereik is 500 mg tot maximaal 1.000 mg naproxen per dag. De dosering dient individueel te worden aangepast aan de medische toestand. Een enkele dosis van 1.000 mg naproxen mag niet worden overschreden.

Symptomatische behandeling van pijn en ontsteking bij reumatoïde artritis, spondyloartritis ankylosans, acute aanvallen van osteoartritis en spondylartrose alsook bij acute musculoskeletale aandoeningen

De initiële en onderhoudsdosis is 500 mg naproxen per dag, die als twee opgesplitste doses (250 mg naproxen 's ochtends en 250 mg naproxen 's avonds) of als een enkele dosis (ofwel 's ochtends ofwel 's avonds) kan worden toegediend. In de volgende gevallen wordt een oplaaddosis van 750 mg of 1 g per dag aanbevolen voor de acute fase:

- a) Bij patiënten die hevige pijn 's nachts of ochtendstijfheid melden.
- b) Bij patiënten die worden overgeschakeld op Naproxen Accord van een hoge dosis van een ander antireumatisch bestanddeel.
- c) Bij osteoartrose waarbij pijn het predominante symptoom is.

Symptomatische behandeling van pijn en ontsteking bij acute jicht

De aanbevolen initiële dosis is 750 mg en 500 mg na 8 uur, gevolgd door 250 mg elke 8 uur tot de aanval voorbij is. (In dit geval is een eenmalige overschrijding van de maximale dagelijkse dosis van 1.000 mg gerechtvaardigd).

Symptomatische behandeling van pijn bij primaire dysmenorroe

Er kan initieel 500 mg worden toegediend, gevolgd door 250 mg elke 6 tot 8 uur, indien vereist. Een dagelijkse dosis van 1.250 mg mag niet worden overschreden.

Pediatrische patiënten

Voor *juveniele idiopathische artritis*: 10 mg/kg/dag in te nemen in 2 doses met een interval van 12 uur. De dagelijkse dosering voor adolescenten mag niet meer dan 1.000 mg zijn.

Naproxen Accord 250 mg tabletten zijn voor gebruik bij kinderen vanaf 6 jaar die 25 kg en meer wegen en bij adolescenten.

Naproxen Accord 250 mg tabletten zijn niet bestemd voor kinderen jonger dan 6 jaar of die minder dan 25 kg wegen.

Naproxen Accord 500 mg tabletten zijn voor gebruik bij adolescenten vanaf 12 jaar die 50 kg en meer wegen.

Naproxen Accord 500 mg tabletten zijn niet bestemd voor kinderen jonger dan 12 jaar of voor adolescenten die minder dan 50 kg wegen.

Naproxen Accord is niet voor gebruik bij eender welke indicatie anders dan juveniele idiopathische artritis bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Duur van de behandeling

De behandelend arts beslist hoelang de behandeling duurt.

Voor reumatische aandoeningen kan het noodzakelijk zijn om Naproxen Accord gedurende een langere periode in te nemen.

Bij primaire dysmenorroe hangt de behandelingsduur af van de respectievelijke symptomatologie. De behandeling met Naproxen Accord mag niet langer dan een aantal dagen duren.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

Oudere patiënten lopen een verhoogd risico van ernstige gevolgen van ongewenste voorvallen. Als een NSAID noodzakelijk wordt geacht, dient de laagste doeltreffende dosis te worden gebruikt voor de kortst mogelijke periode. De patiënt dient regelmatig te worden opgevolgd voor gastro-intestinale bloedingen tijdens behandeling met NSAID's. In het bijzonder oudere patiënten vereisen zorgvuldige medische monitoring: Overdosering als gevolg van een afgenomen eliminatie en een verhoogde concentratie vrije - niet gebonden aan plasmaproteïne - medicijnen dient te worden verwacht (zie rubriek 4.4).

Verstoorde leverfunctie:

Patiënten met een leveraandoening en hypoproteïnemie hebben eveneens een risico op overdosering met naproxen als gevolg van een verhoogde concentratie vrije - niet gebonden aan plasmaproteïne - medicijnen. Deze patiënten dienen de laagste dosis die nog steeds doeltreffend is toegediend te krijgen en te worden gemonitord. Naproxen is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verstoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Verstoorde nierfunctie:

Dosisverlaging dient in overweging te worden genomen bij patiënten met een verstoorde nierfunctie bij wie de creatinineklaring meer dan 30 ml per minuut bedraagt om ophoping van metabolieten te vermijden. Naproxen is gecontra-indiceerd bij patiënten bij wie de creatinineklaring minder dan 30 ml per minuut bedraagt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Wijze van toediening

Voor orale toediening. Naproxen Accord dient met een glas water, bij voorkeur met of na het eten van voeding, te worden ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van bronchospasmen, astma, angio-oedeem, huidreacties of acute rhinitis na inname van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïde ontstekingsremmende medicijnen (NSAID's).

Actieve of voorgeschiedenis van terugkerend ulcus pepticum/bloedingen (twee of meer verschillende episoden van aangetoonde ulceratie of bloeding).

Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van behandeling met NSAID's.

Ernstig verstoorde nier- of leverfunctie, of hartfalen

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

Onverklaarde bloedvormingsstoornissen

Cerebrovasculaire of andere actieve bloedingen

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ongewenste voorvallen kunnen tot een minimum worden beperkt door gebruik te maken van de laagste doeltreffende dosis gedurende de kortst mogelijke periode om symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Bij patiënten die langdurig worden behandeld met Naproxen Accord dient regelmatig het bloedbeeld te worden bepaald alsook lever- en nierfunctietests te worden uitgevoerd.

Oudere patiënten en/of verzwakte patiënten zijn bijzonder vatbaar voor de bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloedingen en perforaties, die fataal kunnen zijn. Langdurig gebruik van NSAID's bij deze patiënten wordt niet aanbevolen. Wanneer langdurige behandeling is vereist, dienen patiënten regelmatig te worden opgevolgd.

De antipyretische en anti-inflammatoire activiteiten van naproxen kunnen koorts en ontsteking verminderen, en derhalve hun bruikbaarheid als diagnostische tekenen doen afnemen.

Bronchospasmen kunnen sneller worden veroorzaakt bij patiënten die lijden aan of met een voorgeschiedenis van bronchiale astma of allergische ziekte.

Net als bij andere niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen, kunnen verhogingen in één of meer leverfunctietests optreden. Hepatische afwijkingen kunnen het gevolg zijn van overgevoeligheid in plaats van directe toxiciteit. Ernstige hepatische reacties, waaronder geelzucht en hepatitis (in bepaalde gevallen was hepatitis fataal) zijn gemeld bij gebruik van dit medicijn net als met andere niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen. Er werd melding gemaakt van kruisreactiviteit.

Naproxen vermindert plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Er dient rekening te worden gehouden met dit effect bij het bepalen van de bloedingstijd.

Zorgvuldige monitoring wordt aanbevolen vanwege mogelijke veranderingen in de water- en elektrolytenbalans direct na een grote operatie.

Bijzondere voorzichtigheid (zorgvuldige risico-/batenbeoordeling) is noodzakelijk bij patiënten met astma en allergische aandoeningen zoals hooikoorts, chronische zwelling van het neusslijmvlies, angio-oedeem, urticaria (inclusief een voorgeschiedenis daarvan) of chronische obstructieve luchtwegaandoening omdat bronchospasme (astma-aanval) kan worden getriggerd.

Gastro-intestinale bloedingen, ulceratie en perforatie

Gastro-intestinale bloedingen, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, zijn gemeld met alle NSAID's op eender welk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico van gastro-intestinale bloedingen, ulceratie of perforatie is groter bij hogere NSAID-doseringen, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulceraties, 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 (bijv. misoprostol of protonpompremmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsmede bij patiënten die tegelijkertijd een lage dosering acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, dienen elk ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name gastro-intestinale bloeding) te melden, met name bij aanvang van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met medicijnen 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 (rubriek 4.5).

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

NSAID's dienen met terughoudendheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale ziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Effecten op de nieren

Er zijn meldingen van een verstoorde nierfunctie, nierfalen, acute interstitiële nefritis, hematurie, proteïnurie, papillaire niernecrose en occasioneel nefrotisch syndroom met gebruik van naproxen.

Naproxen kan tests voor 17-ketogene steroïden en 5-HIAA in urine beïnvloeden en dient tijdelijk te worden stopgezet gedurende 48 uur voorafgaand aan het verzamelen van stalen.

Nierfalen gelinkt aan een verminderde prostaglandineproductie

De toediening van een NSAID kan een dosisafhankelijke afname van de prostaglandinevorming veroorzaken en nierfalen bespoedigen. Patiënten met het grootste risico van deze reactie zijn patiënten met een verstoorde nierfunctie, verstoorde hartfunctie, leverdysfunctie, patiënten die diuretica, angiotensine-converterend-enzymremmers, angiotensine-II-receptor antagonisten nemen, en ouderen. Bij deze patiënten dient de nierfunctie te worden gemonitord (zie ook rubriek 4.3).

Gebruik bij patiënten met een verstoorde nierfunctie

Aangezien naproxen in grote mate (95%) via de urine, door middel van glomerulaire filtratie, wordt uitgescheiden, dient het met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verstoorde nierfunctie (bij wie de creatinineklaring groter is dan 30 ml per minuut) en de monitoring van serumcreatinine en/of creatineklaring wordt aanbevolen. Patiënten dienen ook adequaat gehydrateerd te zijn. Naproxen is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/minuut.

Bij bepaalde patiënten, specifiek patiënten bij wie de renale bloeddoorstroming is gecompromiteerd, zoals bij extracellulaire volumedepletie, levercirrose, natriumrestrictie, congestief hartfalen, en reeds bestaande nierziekte, dient de nierfunctie voorafgaand aan en tijdens behandeling met naproxen te worden beoordeeld. Bepaalde ouderen met een verstoorde nierfunctie, net als patiënten die diuretica gebruiken, kunnen naar verwachting in deze categorie vallen. Een verlaging van de dagelijkse dosering dient in overweging te worden genomen om de kans op bovenmatige ophoping van naproxenmetabolieten bij deze patiënten te vermijden.

Hematologisch

Patiënten met coagulatiestoornissen of die geneesmiddeltherapie krijgen die interfereert met hemostase dienen zorgvuldig te worden geobserveerd indien naproxen-bevattende producten worden toegediend.

Patiënten met een hoog risico van bloedingen of patiënten op volledige anticoagulatietherapie (bijv. dicoumarol-derivaten) kunnen een verhoogd risico lopen van bloedingen indien naproxen-bevattende producten gelijktijdig worden toegediend.

Anafylactische (anafylactoïde) reacties

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden bij vatbare individuen. Anafylactische (anafylactoïde) reacties kunnen optreden bij patiënten met en zonder een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor, of blootstelling aan acetylsalicylzuur, andere niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen of naproxen-bevattende producten. Dit kan ook optreden bij individuen met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, bronchospastische reactiviteit (bijv. astma), rinitis en neuspoliepen.

Anafylactoïde reacties, zoals anafylaxie, kunnen een fatale uitkomst hebben.

Effecten op de ogen

Uit onderzoeken zijn geen veranderingen in de ogen aangetoond die aan de toediening van naproxen kunnen worden toegeschreven. In zeldzame gevallen zijn oculaire bijwerkingen gemeld, waaronder papillitis, retrobulbaire optische neuritis en papiloedeem, bij gebruikers van NSAID's, waaronder naproxen, hoewel er geen causaal verband kan worden vastgesteld; derhalve dienen patiënten die visusstoornissen ontwikkelen tijdens de behandeling met naproxen-bevatten producten een oftalmologisch onderzoek te ondergaan.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming zijn gerapporteerd in samenhang met een behandeling met NSAID's.

Resultaten uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van bepaalde NSAID's (in het bijzonder bij hoge doseringen en bij langdurige behandeling) geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op arteriële trombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Hoewel gegevens suggereren dat naproxen bij lage doseringen (1.000 mg per dag) geassocieerd kan worden met een lager risico, kan enig risico niet worden uitgesloten.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden, 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 (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

SLE en gemengde bindweefselziekte

Bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) en gemengde bindweefselziekte kan er een verhoogd risico van aseptische meningitis zijn (zie rubriek 4.8).

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Ernstige huidreacties, die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, waaronder exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn na het op de markt brengen gemeld in verband met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het hoogste risico te lopen op deze reacties vroeg in de loop van de behandeling: het begin van de reacties treedt in de meeste gevallen op binnen de eerste maand van de behandeling. Naproxentabletten dienen te worden stopgezet bij de eerste verschijning van huiduitslag, mucosale laesies of enig ander teken van overgevoeligheid. Als de patiënt SJS,

TEN of DRESS heeft ontwikkeld bij het gebruik van Naproxen Accord, mag de behandeling met Naproxen Accord niet opnieuw worden gestart en moet deze permanent worden stopgezet.

In uitzonderlijke gevallen kan varicella ernstige infectieuze complicaties van de huid en de weke delen veroorzaken. De rol van NSAID's in de versterking van deze infecties kan tot op heden niet worden uitgesloten. Het is derhalve raadzaam om het gebruik van naproxen in geval van varicella te vermijden.

Combinatie met andere NSAID's

De combinatie van naproxen-bevattende producten en andere NSAID's, met inbegrip van cyclo-oxygenase-2 selectieve remmers, dient te worden vermeden omwille van de cumulatieve risico's van het induceren van ernstige aan NSAID gerelateerde bijwerkingen.

Baarmoeder

Voorzichtigheid is geboden bij vrouwen met abnormaal hevig menstrueel bloedverlies (bijv. menorrhagie, metrorragie).

Porfyrie

Bij patiënten met induceerbare porfyrie mag naproxen alleen worden gebruikt na een zeer zorgvuldige risico-/batenbeoordeling.

Pijnstillers-geïnduceerde hoofdpijn

Onnodig langdurig gebruik van hoge doseringen pijnstillers kan hoofdpijn veroorzaken die niet met verhoogde doseringen van dit geneesmiddel mag worden behandeld. Patiënten dienen hierover te worden geïnformeerd.

Pijnstillende nefropathie

Het habitueel gebruik van pijnstillers kan – met name als meerdere pijnstillers in combinatie worden gebruikt – leiden tot permanente nierschade met het risico op nierfalen. Patiënten dienen hierover te worden geïnformeerd.

Waarschuwing hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die niet worden aanbevolen:

Combinatie van naproxen met	Mogelijke reacties
Andere NSAID's waaronder salicylaten en COX-2-remmers	Verhoogd risico van bijwerkingen, met name het risico van gastro-intestinale bloeding (combinatie wordt niet aanbevolen, zie rubriek 4.4)
Acetylsalicylzuur	Uit klinische farmacodynamische gegevens blijkt dat gelijktijdig gebruik van naproxen gedurende meer dan één opeenvolgende dag het effect van laaggedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenactiviteit kan remmen en deze remming kan tot enkele dagen na stopzetting van behandeling met naproxen aanhouden. De klinische relevantie van deze interactie is niet gekend.

Combinatie van naproxen met	Mogelijke reacties
Corticosteroïden	Verhoogd risico van gastro-intestinale ulceratie of bloeding (combinatie wordt niet aanbevolen)
Plaatjesaggregatieremmers	Verhoogd risico van gastro-intestinale bloeding (combinatie wordt niet aanbevolen)
Anticoagulantia	NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia verhogen – een verhoogd bloedingsrisico is mogelijk (monitoring van de stollingsstatus wordt indien nodig aanbevolen)
Lithium	Toename in de lithiumwaarde in het bloed (monitoring en, indien nodig, aanpassing van de dosis worden aanbevolen)
Tacrolimus	Nierfalen (combinatie moet worden vermeden)
Alcohol	Verhoogd risico op en verergering van gastro-intestinale bloeding en ongewenste effecten op het centrale zenuwstelsel kunnen mogelijk voorkomen (combinatie moet worden vermeden)
Mifepriston	Gelijktijdig gebruik (tot 8 – 12 dagen na toediening van mifepriston) van naproxen met mifepriston moet worden vermeden omwille van een risico dat remmers van de prostaglandinesynthetase de werkzaamheid van mifepriston verminderen.

Combinatie waarbij voorzichtigheid is geboden:

Combinatie van naproxen met	Mogelijke reacties
Hartglycosiden	Toename in de bloedwaarden ervan (passende monitoring en, indien nodig, aanpassing van de dosis worden aanbevolen)
Chinolonen	Convulsies zijn gemeld (zeer zelden)
Sulfonamiden Sulfonylureum	Beïnvloeden naproxenwaarden in plasma. Patiënten die gelijktijdig naproxen en sulfonamide of sulfonylureum krijgen, dienen te worden geobserveerd om indien nodig de dosis aan te passen.
Zidovudine	Toegenomen risico van hematotoxiciteit als gevolg van verhoogde zidovudinewaarden in plasma
Fenytoïne	Mogelijk toename in fenytoïnewaarden in het bloed (passende monitoring en, indien nodig, aanpassing van de dosis worden aanbevolen)
Selectieve serotonine-heropnameremmers	Toegenomen risico van gastro-intestinale bloeding
Probenecide Sulfinpyrazon	Vertraagde uitscheiding van naproxen (dosisvermindering van naproxen en speciale monitoring worden aanbevolen)
Triamteren	Nierfalen

Combinatie van naproxen met	Mogelijke reacties
Diuretica	Afname van het bloeddrukverlagend effect, verhoogd risico van nierbeschadiging (monitoring van bloeddruk en nierfunctie worden aanbevolen, en adequate hydratatie moet gegarandeerd worden)
Kaliumsparende diuretica	Effect kan toenemen (monitoring van kaliumwaarde wordt aanbevolen)
Antihypertensiva	Afname van het bloeddrukverlagende effect (monitoring van de bloeddruk wordt aanbevolen)
ACE-remmers Angiotensine-II-antagonisten Bèta-receptorblokkers	Toegenomen risico van nefrotoxiciteit als gevolg van de remming van cyclo-oxygenase (acuut nierfalen is mogelijk, voornamelijk bij ouderen en gedehydrateerde personen) en verhoogd risico van hyperkaliëmie (monitoring van nierfunctie en kaliumwaarde wordt aanbevolen, en adequate hydratatie moet gegarandeerd worden)
Methotrexaat	Toediening van naproxen binnen 24 uur vóór of na behandeling met methotrexaat kan leiden tot een toename in de methotrexaatwaarden in het bloed en, derhalve tot een toename van de toxiciteit van de methotrexaatwaarden (ofwel moet deze combinatie worden vermeden, of moeten de bloedwaarden, lever- en nierfunctie erg nauwgezet worden opgevolgd)
Ciclosporine	Toegenomen risico van gastro-intestinale letsels, nefrotoxiciteit (combinatie vermijden of lagere dosis naproxen gebruiken; monitoring van nierfunctie wordt aanbevolen)
Orale antidiabetica	Schommelingen in bloedglucose zijn mogelijk (frequenter monitoring van bloedglucose wordt aanbevolen)
Antacida	Vertraagde absorptie van naproxen

Het wordt voorgesteld om de naproxentherapie tijdelijk te staken 72 uur voordat de bijnierfunctietests worden uitgevoerd, omdat naproxen artefactueel kan interfereren met sommige tests voor 17-ketogene steroïden. Evenzo kan naproxen interfereren met sommige assays van urinair 5-hydroxyindoleacetic acid.

Pediatrische populatie

Interactiestudies zijn meestal uitgevoerd bij volwassenen. Er is sporadisch bewijs om te suggereren dat vergelijkbare interacties mogelijk zijn bij kinderen.

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 een prostaglandinesyntheseremmer 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 een prostaglandinesyntheseremmer bij 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 bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Naproxen Accord 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 het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag Naproxen Accord in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Indien naproxen wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan Naproxen Accord worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Naproxen Accord dient te worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers, waaronder dit middel, de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- renale disfunctie (zie hierboven)

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden
- remming van baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg

Ten gevolge hiervan is naproxen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Naproxen mag niet postpartum worden gebruikt omdat het involutie van de baarmoeder kan vertragen.

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden naproxen komen in de moedermelk terecht. Het gebruik van Naproxen Accord dient te worden vermeden als voorzorgsmaatregel.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van naproxen kan de vruchtbaarheid van vrouwen nadelig beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger kunnen raken of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient stopzetting van naproxen te worden overwogen.

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

Naproxen heeft een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde patiënten kunnen sufheid, duizeligheid, vertigo, insomnie, vermoeidheid en visusstoornissen of depressie ervaren met het gebruik van Naproxen Accord. Als patiënten deze of vergelijkbare bijwerkingen ervaren, mogen ze geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen waren gastro-intestinaal van aard. Maagzweren, perforatie of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, kunnen optreden - met name bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, een opgeblazen gevoel, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemesis, ulceratieve stomatitis en verergering van colitis en de ziekte van Crohn zijn gemeld na gebruik van het product. Gastritis is minder vaak waargenomen.

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gemeld in verband met NSAID-therapie.

Klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's, met name in hoge doses en tijdens langdurige behandeling, geassocieerd kan worden met een klein verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijv. myocardinfarct of beroerte).

De gerapporteerde frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op de volgende categorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Net als andere NSAID's kan naproxen de volgende bijwerkingen veroorzaken:

Systeem Orgaan Klasse	Frequentie	Bijwerkingen
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	Soms	Bloedbeeldveranderingen Eosinofilie
	Zeer zelden	Aplastische of hemolytische anemie, trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, agranulocytose. De volgende prodromen kunnen optreden: koorts, keelpijn, oppervlakkige ontsteking van het mondslijmvlies, griepachtige symptomen zoals vermoeidheid, neusbloedingen en huidbloedingen. Bij langdurig gebruik moeten periodieke bloedtellingen worden uitgevoerd.
	Niet bekend	Neutropenie
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	Vaak	Huiduitslag, pruritus
	Zeer zelden	Anafylactische of anafylactoïde systemische reacties – ernstige en plotselinge hypotensie, versnelling of vertraging van de hartslag, ongewone vermoeidheid of zwakte, angst,

		agitatie, bewusteloosheid, moeite met ademen of slikken, jeuk, urticaria met of zonder angio-oedeem, roodheid van de huid, misselijkheid, braken, spasmodische buikpijn of diarree tot het punt van levensbedreigende shock
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	Niet bekend	Hyperkaliëmie
<u>Psychische stoornissen</u>	Vaak	Depressie, afwijkingen in dromen, slapeloosheid
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid, CZS-stoornissen zoals agitatie, prikkelbaarheid, slaapstoornissen, vermoeidheid, waarnemingsstoornissen, cognitieve disfunctie
	Zeer zelden	Epileptische aanvallen Aseptische meningitis bij patiënten met auto-immuunziekten (SLE, gemengde bindweefselziekte), neuritis
	Niet bekend	Paresthesie
<u>Oogaandoeningen</u>	Zeer zelden	Visuele stoornissen
	Niet bekend	Zwelling van de lens en papiloedeem, hoornvliesvertroebeling, papillitis
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>	Vaak	Tinnitus, slechthorendheid, duizeligheid
<u>Hartaandoeningen</u>	Zeer zelden	Hypertensie, tachycardie, hartkloppingen, hartfalen
<u>Bloedvataandoeningen</u>	Zeer zelden	Vasculitis
<u>Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	Vaak	Dyspneu
	Soms	Bronchospasme, astma-aanvallen (met en zonder bloeddruk daling), eosinofiele pneumonie
	Niet bekend	Longoedeem
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	Zeer vaak	Misselijkheid, braken, brandend maagzuur, maagpijn, vol gevoel, constipatie of diarree en licht bloedverlies in het maag-darmkanaal, wat in uitzonderlijke gevallen bloedarmoede kan veroorzaken.
	Vaak	Maag-darmzweren (die gepaard kunnen gaan met bloedingen en perforaties)
	Soms	Hematemesis, melaena of bloederige diarree; symptomen in de onderbuik (bijv. bloedende colitis of verergering van de ziekte van Crohn/colitis ulcerosa), stomatitis, slokdarmletsels, winderigheid, gastritis
	Niet bekend	Alvleesklierontsteking
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	Soms	Veranderingen in de leverfunctie met transaminaseverhoging
	Zeer zelden	Hepatitis (met of zonder geelzucht, kan in geïsoleerde gevallen fulminant verlopen), leverschade, vooral na langdurige therapie
	Niet bekend	Geelzucht
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	Vaak	Zweten, bloeduitstorting, purpura
	Soms	Alopecia (meestal omkeerbaar), fotodermatitis (kan blaarvorming omvatten)

	Zelden	Epidermolysis bullosa-achtige reacties
	Zeer zelden	Overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag, erythema multiforme, in geïsoleerde gevallen manifesterend als ernstige vormen zoals Stevens-Johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse
	Niet bekend	Erythema nodosum, lichen planus, systemische lupus erythematoses (SLE), urticaria, pustuleuze reactie, Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4) Fixed-drug eruption
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	Soms	Myalgie, spierzwakte
	Zeer zelden	Er is beschreven dat verergering van infectiegerelateerde ontstekingen (bijvoorbeeld de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) een tijdelijk verband heeft met het systemische gebruik van NSAID's.
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	Vaak	Perifeer oedeem, vooral bij patiënten met hypertensie
	Soms	Acuut nierfalen, nefrotisch syndroom of interstitiële nefritis
	Zeer zelden	Nierbeschadiging (renale papillaire necrose), vooral bij langdurige therapie, hyperurikemie
	Niet bekend	Hematurie, glomerulonefritis
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>	Niet bekend	Vrouwelijke onvruchtbaarheid
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	Vaak	Dorst
	Soms	Pyrexie (koorts en koude rillingen), malaise
	Niet bekend	Oedeem
<u>Onderzoeken</u>	Niet bekend	Serumcreatinine verhoogd. Naproxen kan interfereren met laboratoriumtests - zie rubriek 4.4.

Pediatrische populatie

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen:

Symptomen van overdosering kunnen bestaan uit CZS-stoornissen, waaronder hoofdpijn, duizeligheid of licht in het hoofd zijn, bewusteloosheid en pijn in de bovenbuik en buikklachten, dyspepsie, misselijkheid, braken, tijdelijke verandering in leverfunctie, hypoprotrombinemie, nierfunctiestoornissen, metabole acidose, apneu en desoriëntatie. Naproxen kan snel worden opgenomen. Hoge en vroege geneesmiddelconcentraties in het bloed moeten worden verwacht. Een paar patiënten hebben epileptische aanvallen gehad, maar het bleef onduidelijk of deze

werden veroorzaakt door behandeling met naproxen. Gastro-intestinale bloedingen kunnen ook optreden. Hypertensie, acuut nierfalen, ademhalingsdepressie en coma kunnen optreden, maar zijn zeldzaam. Anafylactische reacties zijn beschreven na behandeling met niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen en kunnen ook optreden na overdosering.

Behandeling:

Patiënten moeten symptomatisch worden behandeld indien nodig. Er is geen specifiek antidotum. Binnen een uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid moet actieve kool worden overwogen. Geforceerde diurese, alkalinisatie van de urine, hemodialyse of hemoperfusie zijn waarschijnlijk niet geschikt vanwege de hoge eiwitbinding van naproxen.

Daarnaast kan ook maagspoeling worden overwogen bij volwassenen binnen één uur van inname van een mogelijk levensbedreigende overdosering.

Een goede urine-output dient te worden verzekerd.

De nier- en leverfunctie dienen nauwgezet te worden gemonitord.

Patiënten dienen minstens vier uur te worden geobserveerd na inname van mogelijk toxische hoeveelheden.

Frequente of langdurige convulsies dienen met intraveneus diazepam te worden behandeld.

Overige maatregelen kunnen aangewezen zijn op basis van de klinische toestand van de patiënt.

Hemodialyse vermindert de plasmaconcentratie van naproxen niet, omwille van de hoge mate van proteïnebinding. Hemodialyse kan echter nog steeds van toepassing zijn bij een patiënt met nierfalen die naproxen heeft genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-inflammatoire en anti-reumatische producten, niet-steroiden. ATC-code: M01AE02

Naproxen is een niet-steroïde anti-inflammatoir middel (NSAID) waarvan in conventionele dierexperimentele ontstekingsmodellen werd aangetoond dat het doeltreffend is via remming van de prostaglandinesynthese. Bij mensen vermindert naproxen ontstekingsgerelateerde pijn, zwelling en koorts.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt een deel van een naproxendosis geabsorbeerd uit de maag en wordt de rest volledig geabsorbeerd uit de dunne darm, waarbij therapeutische plasmaconcentraties ongeveer 2-4 uur na toediening worden bereikt.

Distributie

Patiënten met een nierfunctiestoornis hebben doorgaans lagere plasmaspiegels en patiënten met een leverfunctiestoornis hebben doorgaans hogere plasmaspiegels.

De halfwaardetijd bij gezonde personen en patiënten met een nierziekte is 10 tot 18 uur. Oudere personen vertoonden geen verandering in de halfwaardetijd, terwijl patiënten met een leverfunctiestoornis een toename vertoonden.

Meer dan 99% van naproxen is reversibel gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie en eliminatie

95% van een toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine, zowel als onveranderd geneesmiddel als 6-O-desmethylnaproxen, hetzij als vrij geneesmiddel of in geconjugeerde vorm.

Pediatrische populatie

Het farmacokinetische profiel van naproxen bij kinderen is vergelijkbaar met het profiel bij volwassenen, maar de klaring is hoger in deze leeftijdsgroep vergeleken met volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

Naproxen werd gedurende 24 maanden met voeding toegediend aan Sprague-Dawley-ratten bij doses van 8, 16 en 24 mg/kg/dag. Naproxen was niet carcinogeen bij ratten.

Mutageniciteit

Er werd geen mutageniciteit waargenomen bij *Salmonella typhimurium* (5 cellijnen), *Sachharomyces cerevisiae* (1 cellijn) en muislymfoomtests.

Vruchtbaarheid

Naproxen had geen impact op de vruchtbaarheid van ratten wanneer het oraal werd toegediend bij doses van 30 mg/kg/dag aan mannetjesratten en 20 mg/kg/dag aan vrouwtjesratten.

Teratogeniteit

Naproxen was niet teratogeen wanneer het oraal werd toegediend bij doses van 20 mg/kg/dag tijdens organogenese aan ratten en konijnen.

Perinatale/postnatale reproductie

Orale toediening van naproxen aan zwangere ratten bij doses van 2, 10 en 20 mg/kg/dag tijdens het derde trimester van de zwangerschap resulteerde in een moeilijke bevalling. Dit zijn gekende effecten van deze klasse samenstellingen en werden aangetoond bij zwangere ratten met acetylsalicylzuur en indometacine.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Povidon (E-1201)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Naproxen Accord 250 mg tabletten:

Doorzichtige PVC/aluminium blisterverpakkingen zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 20, 30, 50, 60 of 100 tabletten

Naproxen Accord 500 mg tabletten:

Doorzichtige PVC/aluminium blisterverpakkingen zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 10, 20, 30, 50, 60 of 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV, Utrecht
Nederland

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

RVG 129919 (Naproxen Accord 250 mg tabletten)

RVG 129920 (Naproxen Accord 500 mg tabletten)

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juli 2024

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1 t/m 4.5, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1 en 5.2: 13 februari 2025