

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naproxen HCS 550 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg natriumnaproxen (overeenkomend met 500 mg naproxen).

Hulpstof met bekend effect:

- natrium 2,17 mmol (50 mg) per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

De tabletten zijn ovale, licht biconvexe, aan één zijde gescoorde, blauwe filmomhulde tabletten.

Afmeting: 18 x 8 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van reumatoïde artritis, osteoartritis, acute jichtaanvallen, spondylitis ankylosans, acute spier- skeletaandoeningen, primaire symptomen van dysmenorroe.

Voor volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ongewenste effecten kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste effectieve dosis te gebruiken voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.4).

Volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder

Acute aandoeningen van het bewegingsapparaat en dysmenorroe

De aanbevolen startdosering is 550 mg, gevolgd door 275 mg om de 6 tot 8 uur indien nodig, met een maximale dagelijkse dosering -na de eerste dag- van 1375 mg.

Reumatoïde artritis, osteoartritis, spondylitis ankylosans

De aanbevolen dagelijkse dosis is 550-1100 mg genomen in 2 doses binnen een interval van 12 uur of bij uitzondering als een enkele toediening. In de volgende gevallen wordt een hogere aanvangsdosering (875-1100 mg) per dag voor de acute fase, aanbevolen:

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

- 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 overheersende symptoom is.

Acute jichtaanvallen

De aanbevolen aanvangsdosis is 825 mg natriumnaproxen, gevolgd door 275 mg natriumnaproxen om de 8 uur totdat de aanval afneemt.

Speciale populaties

Ouderen

De dosis moet worden verlaagd bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4) en de laagste effectieve dosis moet voor de kortst mogelijke duur worden gebruikt.

Patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie

Bij patiënten met mild of matig nier- of leverfalen dient de dosis te worden verlaagd (zie rubriek 4.4) en moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt voor de kortst mogelijke duur.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min, omdat een accumulatie van naproxenmetabolieten is waargenomen bij patiënten met ernstig nierfalen en bij dialysepatiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar.

Wijze van toediening

De tabletten worden oraal toegediend.

De tabletten moeten in zijn geheel of in tweeën gedeeld met voldoende vloeistof worden ingenomen en bij voorkeur tijdens of na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Omdat de mogelijkheid bestaat voor kruisgevoeligheidsreacties, is naproxen gecontra-indiceerd bij patiënten die eerder overgevoeligheidsreacties (bijv. neuspoliepen, astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria) hebben vertoond geassocieerd met acetylsalicylzuur of andere NSAIDs. Bij dergelijke patiënten zijn ernstige anafylactische reacties op naproxen gemeld.

Actieve of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/bloeding (twee of meer verschillende episoden van bewezen ulceratie of bloeding).

Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan eerdere NSAID-therapie.

Ernstig hartinsufficiëntie.

Tijdens het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Het mag niet worden toegediend aan patiënten met ulceratieve colitis.

Ernstige leverinsufficiëntie.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gastro-intestinale effecten

Gastro-intestinale bloedingen (GI), ulceratie en perforatie.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

GI-bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kan zijn, is gemeld met alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige GI-gebeurtenissen.

Het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties is hoger bij toenemende NSAID-doses bij patiënten met een voorgeschiedenis van zweren, vooral als dit gepaard gaat met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis. Combinatietherapie met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpomp-remmers) moet worden overwogen voor deze patiënten, en ook voor patiënten die gelijktijdig lage dosis aspirine nodig hebben, of andere geneesmiddelen die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI-toxiciteit, vooral bij ouderen, dienen ongewone abdominale symptomen (vooral gastro-intestinale bloeding) te melden, vooral in de beginfasen van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers of anti-plaatjesmiddelen zoals aspirine (zie rubriek 4.5).

Wanneer gastro-intestinale bloedingen of ulceraties optreden bij patiënten die naproxen krijgen, moet de behandeling worden stopgezet.

NSAID's moeten met zorg worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn), aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8 - Bijwerkingen).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypertensie in de anamnese en/of hartfalen omdat vochtretentie en oedeem zijn gemeld in verband met NSAID-therapie.

Klinische studies en epidemiologische gegevens duiden erop dat het gebruik van sommige NSAID's (voornamelijk bij hoge doses en langdurige behandeling) mogelijk gepaard gaat met een klein verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld een myocardinfarct of beroerte). Hoewel gegevens suggereren dat het gebruik van naproxen (1000 mg per dag) mogelijk gepaard gaat met een lager risico, kunnen sommige risico's niet worden uitgesloten.

Daarom dienen patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde coronaire hartziekte, perifere arterieziekte en/of cerebrovasculaire ziekte alleen een behandeling met naproxen te ondergaan als de arts beslist dat de baten/risicoverhouding voor de patiënt gunstig is. Dezelfde beoordeling moet worden uitgevoerd voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met bekende cardiovasculaire risicofactoren (bijv. Hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

Huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige levensbedreigend of fataal, waaronder exfoliatieve dermatitis, het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn zeer zelden gemeld in verband met het gebruik van naproxen (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen in de loop van de therapie, het begin van de reactie treedt in de meeste gevallen op binnen de eerste maand van de behandeling. De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt bij het eerste optreden van huiduitslag, mucosale laesies of enig ander teken van overgevoeligheid. Als de patiënt SJS, TEN

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

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

Als huidfragiliteit, blaarvorming of andere symptomen die wijzen op pseudoporfyrie optreden, moet de behandeling worden opgeschort en moet de patiënt worden gecontroleerd.

Ouderen

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen op NSAID's, met name gastro-intestinale bloedingen en perforaties die fataal kunnen zijn. De klaring neemt af met de leeftijd. Daarom is het in deze patiëntengroep aangewezen om de dosis te verlagen tot de laagste limiet van het aanbevolen doseringsbereik (zie rubriek 4.2).

Anafylactische reacties

Overgevoelighedsreacties kunnen optreden bij gevoelige individuen. Anafylactische (anafylactoïde) reacties kunnen optreden bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van overgevoeligheid of blootstelling aan acetylsalicylzuur, andere NSAID's of producten waarvan de bestanddelen naproxen omvatten. Ze kunnen ook voorkomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, bronchospastische reactiviteit (bijv. Astma), rhinitis of neuspoliepen. Deze reacties kunnen levensbedreigend zijn.

Bronchospasmen kunnen optreden bij patiënten met een voorgeschiedenis van deze ziekte of bij patiënten die lijden aan astma, een allergische ziekte of overgevoeligheid voor aspirine.

Niereffecten

Gevalen van abnormale nierfunctie, nierfalen, acute interstitiële nefritis, hematurie, proteïnurie, papillaire necrose en nu en dan nefrotisch syndroom zijn gemeld in verband met het gebruik van naproxen (zie rubriek 4.8).

Zoals met andere NSAID's, moet naproxen met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie of een voorgeschiedenis van nieraandoeningen, omdat het de synthese van prostaglandinen remt. Evenzo is voorzichtigheid geboden bij aandoeningen die een afname in bloedvolume en/of nierbloedstroming veroorzaken waarbij renale prostaglandinen de nierperfusie helpen behouden. Bij dergelijke patiënten kan de toediening van naproxen of andere NSAID's een dosisafhankelijke vermindering van de renale prostaglandinesynthese veroorzaken en zo leiden tot decompensatie of manifest nierfalen. Patiënten met een groter risico om deze reactie te ervaren zijn die met nierfalen, hypovolemie, hartfalen, leverfalen of uitputting van de zoutoplossing, evenals diuretica, angiotensineconverterende enzymremmers of angiotensine-receptorantagonisten en oudere patiënten. Over het algemeen wordt de basislijnconditie hersteld nadat de behandeling is teruggetrokken. Bij dergelijke patiënten moet naproxen met grote voorzichtigheid worden gebruikt en het is raadzaam om de serumcreatinineconcentratie en/of creatinineklaring te controleren en ervoor te zorgen dat patiënten voldoende gehydrateerd zijn. De mogelijkheid om de dagelijkse dosis te verlagen moet worden beoordeeld om te voorkomen dat te veel natriumnaproxenmetabolieten accumuleren.

Het gebruik van naproxen wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min, omdat een accumulatie van naproxen metabolieten in hen is waargenomen.

Aangezien naproxen en zijn metabolieten grotendeels (95%) via glomerulaire filtratie in de urine worden uitgescheiden, wordt aangeraden dit geneesmiddel met grote voorzichtigheid te gebruiken bij patiënten met een aanzienlijk verminderde nierfunctie. Serumcreatinine en/of creatinineklaring moeten in dergelijke gevallen worden gecontroleerd.

Hemodialyse verlaagt de concentratie van naproxen in plasma niet, vanwege de hoge mate van plasma-eiwitbinding.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Bij sommige patiënten, vooral degenen met een verminderde bloedstroom van de nieren (verminderd extracellulair volume, levercirrose, natriumvrij dieet, congestief hartfalen en reeds bestaande nieraandoeningen), moet de nierfunctie voor en tijdens de behandeling met naproxen worden beoordeeld. Deze categorie omvat oudere patiënten en patiënten die worden behandeld met diuretica bij wie een nierfunctiestoornis kan worden vermoed. In dergelijke gevallen wordt aanbevolen de dagelijkse dosis Naproxen HCS te verlagen om een overmatige ophoping van natriumnaproxenmetabolieten te voorkomen.

Levereffecten

Zoals andere NSAID's kan naproxen sommige testwaarden van de leverfunctie verhogen. Leverafwijkingen kunnen meer te wijten zijn aan overgevoeligheid dan aan een direct toxisch effect. Net als bij andere NSAID's zijn er ernstige leverreacties gemeld, waaronder geelzucht en hepatitis (sommige gevallen van hepatitis zijn fataal geweest) met naproxen. Kruisreactiviteit is ook waargenomen (zie rubriek 4.8).

Bovendien moet rekening worden gehouden met het feit dat niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen een verhoging van de leverfunctieparameters kunnen veroorzaken.

Bij patiënten met een leverziekte als gevolg van chronisch alcoholisme, en waarschijnlijk andere vormen van levercirrose, wordt aanbevolen de minimale effectieve dosis toe te dienen, aangezien in deze gevallen een afname van de totale concentratie naproxen in het plasma, gekoppeld aan een toename in de ongebonden fractie ervan is waargenomen, hoewel de rol die dit kan spelen onbekend is. Behandeling met naproxen is niet veilig bij patiënten met levercirrose vanwege het hoge risico op gastro-intestinale bloedingen en nierfunctiestoornissen.

Hematologische effecten

Naproxen vermindert de aggregatie van bloedplaatjes en verlengt de bloedingstijd. Dit effect moet in gedachten worden gehouden wanneer de bloedingstijden worden bepaald.

Behandeling met natriumnaproxen vereist nauwlettend toezicht op patiënten met stollingsstoornissen of in de behandeling met hemostase-veranderende geneesmiddelen. Patiënten met een hoog risico op bloedingen of die een totale anticoagulantbehandeling ondergaan (bijv. Dicoumarolderivaten), lopen mogelijk een groter risico op bloedingen als zij gelijktijdig naproxen worden toegediend.

Antipyretische effecten

Gezien de antipyretische en ontstekingsremmende werking van naproxen, kunnen koorts en ontsteking gedeeltelijk hun diagnostisch nut verliezen.

Oculaire effecten

Uit de uitgevoerde onderzoeken zijn geen oftalmologische veranderingen naar voren gekomen die kunnen worden toegeschreven aan de toediening van naproxen. In zeldzame gevallen zijn ernstige oogheelkundige aandoeningen zoals papillitis, retrobulbaire neuritis en papiloedeem gemeld bij patiënten die werden behandeld met NSAID's, inclusief naproxen, hoewel er geen oorzakelijk verband is vastgesteld. Daarom moet bij oogaandoeningen tijdens de behandeling met naproxen een oftalmologisch onderzoek worden uitgevoerd.

Combinatie met andere NSAID's

Het gecombineerde gebruik van naproxen en andere NSAID's wordt niet aanbevolen gezien de verhoogde risico's van het veroorzaken van ernstige bijwerkingen die verband houden met NSAID's.

De gelijktijdige toediening van naproxen met andere NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Coxibs), moet worden vermeden. Bijwerkingen kunnen worden verminderd als de laagste

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

effectieve dosis wordt gebruikt voor de kortst mogelijke tijd om de symptomen te beheersen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar. Er zijn geen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van naproxen bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Dit geneesmiddel bevat 50 mg natrium per tablet, overeenkomend met 2,50% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anticoagulantia

NSAID's kunnen de effecten van antistollingsmiddelen, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4).

Acetylsalicylzuur

Klinische farmacodynamische gegevens suggereren dat gelijktijdig gebruik van naproxen en acetylsalicylzuur 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.

Antitrombotica en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Er is een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen bij gelijktijdige toediening met NSAID's (zie rubriek 4.4).

Corticosteroïden

Gelijktijdige toediening met NSAID's kan het risico op gastro-intestinale ulceratie of bloedingen verhogen (zie rubriek 4.4).

Antacida of colestyramine

De gelijktijdige toediening van antacida of colestyramine kan de absorptie van naproxen vertragen, maar heeft geen invloed op de mate van absorptie. Gelijktijdige inname van voedsel kan de absorptie van naproxen vertragen, maar heeft geen invloed op de mate van absorptie.

Hydantoïnderivaten of sulfonyleureumderivaten

Aangezien naproxen vrijwel volledig gebonden is aan plasma-eiwitten, dient voorzichtigheid te worden betracht bij gelijktijdige toediening van hydantoïnderivaten of sulfonyleureumderivaten aangezien deze geneesmiddelen ook aan plasmaproteïnen binden. Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met naproxen en een hydantoïne, sulfonamide of sulfonyleureumderivaat dienen waar nodig te worden geobserveerd voor dosisaanpassing.

Probenecide

Als probenecide gelijktijdig wordt toegediend, is de biologische halfwaardetijd van natriumnaproxen verlengd en zijn de plasmaconcentraties verhoogd.

Methotrexaat

Naproxen vermindert de tubulaire secretie van methotrexaat; daarom kan methotrexaattoxiciteit tijdens gelijktijdige toediening worden versterkt.

Furosemide

Naproxen kan het natriuretisch effect van furosemide verminderen.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Lithium

Plasmilithiumconcentraties nemen toe tijdens gelijktijdige toediening van lithium en natriumnaproxen.

Bètablokkers, ACE-remmers en angiotensine-receptorantagonisten

Naproxen kan het antihypertensieve effect van bètablokkers, ACE-remmers (angiotensine-converting enzyme) en angiotensine-receptorantagonisten (ARA's) verminderen.

Net als andere NSAID's kan naproxen het risico op nierfalen verhogen in verband met het gebruik ervan met ACE-remmers of ARA's, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van een slechte nierfunctie (zie rubriek 4).

Steroïden

Als de toediening van steroïden tijdens de behandeling met naproxen wordt verminderd of stopgezet, moet de steroïdedosis langzaam dalen en dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van bijwerkingen, waaronder nierfalen of een verergering van de symptomen van artritis.

Naproxen vermindert de aggregatie van bloedplaatjes en verlengt de bloedingstijd. Dit effect moet worden overwogen wanneer de bloedingstijd wordt bepaald.

Er wordt gesuggereerd dat de behandeling met naproxen tijdelijk moet worden gestaakt 48 uur voordat bijnierfunctietests worden uitgevoerd, omdat naproxen artefactisch interfereert met sommige onderzoeken naar 17-ketogene steroïden. Evenzo kan naproxen interfereren met sommige testen van urinair 5-hydroxyindoleacetic zuur.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op een miskraam en op misvorming van het hart en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming was verhoogd van minder dan 1%, tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de duur van de behandeling. Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van naproxen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van nierfalen bij de foetus. Dit kan zich kort na aanvang van de behandeling voordoen en is gewoonlijk omkeerbaar wanneer met de behandeling wordt gestopt. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap natriumnaproxen niet worden gegeven tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Als naproxen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag worden gehouden en de behandelingsduur zo kort mogelijk. Prenatale monitoring op oligohydramnion en ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan naproxen gedurende enkele dagen vanaf de 20e week van de zwangerschap. Het gebruik van naproxen moet worden gestaakt als oligohydramnion of ductus arteriosus wordt geconstateerd.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesynthese-remmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (met voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie)
- nierfunctiestoornissen, die kunnen overgaan tot nierfalen met oligo-hydroamniose (zie boven)

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

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregerend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden
- remming van samentrekkingen van de baarmoeder resulterend in uitgestelde of langdurige bevalling

Bijgevolg is naproxen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor de bevalling, omdat het vanwege het remmende effect op de prostaglandinesynthese de foetale circulatie negatief kan beïnvloeden en contracties van de baarmoeder kan remmen, waardoor het risico op een uteriene bloeding toeneemt.

Borstvoeding

Het naproxen-anion is aangetroffen in de melk van moeders die borstvoeding geven in een concentratie van ongeveer 1% van de plasmaconcentratie. Gezien de mogelijke bijwerkingen van prostaglandinemiddelen bij pasgeborenen, wordt toediening aan moeders die borstvoeding geven niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, een verminderde vruchtbaarheid van de vrouw kunnen veroorzaken door een effect op de eisprong. Dit is omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling.

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

Sommige patiënten ervaren slaperigheid, duizeligheid, vertigo, slapeloosheid of depressie tijdens de behandeling met dit geneesmiddel. Patiënten die deze of andere soortgelijke effecten ervaren, moeten voorzichtig zijn bij activiteiten die veel aandacht vereisen.

Het moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten van wie de beoefening aandacht vereist en die tijdens de behandeling met dit medicijn vertigo of visuele afwijkingen hebben opgemerkt.

4.8 Bijwerkingen

Ongewenste effecten die kunnen optreden tijdens de behandeling met naproxen worden ingedeeld in de volgende groepen in volgorde van frequentie:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De meest frequent 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.

Orgaansysteem	Bijwerking Frequentie			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Echymosen, verminderd		Daling van het hemoglobinegehalte	

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

	aggregatievermogen van de bloedplaatje, verlengde bloedingstijd		en/of het hematokriet, aplastische of hemolytische anemie, trombocytopenie, granulocytopenie, agranulocytose, eosinofilie, leukopenie	
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie	Allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust	
Psychische stoornissen			Slapeloosheid, nervositeit, euforie, abnormale dromen, verminderd concentratievermogen, cognitieve dysfunctie, lichte depressie, hallucinaties, verwardheid	
Zenuwstelselaandoeningen:	Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, licht gevoel in het hoofd	Paresthesie	Aseptische meningitis, angioneurotisch oedeem, convulsies	
Oogaandoeningen	Visuele stoornissen	Troebel zien	Corneatroebeling, papillitis, retrobulbaire optische neuritis, papiloedeem	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorsuizen	Vertigo, gehoorstoornissen		
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	Verhoogde bloeddruk, hartfalen	
Bloedvataandoeningen			Vasculitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu		Pulmonaal oedeem, eosinofiele pneumonitis, astma	
Maagdarmstelselaandoeningen	Pyrosis, misselijkheid, gevoel van onwel zijn in het epigastrium of het abdomen,	Braken, bloedverties uit het maagdarmkanaal, ulcus pepticum, stomatitis (zelden ulceratief),	Perforatie van het maagdarmkanaal, niet-peptische ulcera, colitis, oesofagitis, haematemesis, pancreatitis, gevoel van droge mond, keelirritatie	Gastritis, obstructie, verergering van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

	obstipatie, winderigheid	dorst, dyspepsie, diarree, maleana		
Lever- en galaandoeningen:		Abnormale leverfuntietes ten	Stijging van de transaminasen of van de alkalische fosfatasen, stijging van het bilirubinegehalte, icterus, hepatitis, waarbij enkele gevallen met fataal verloop	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiderupties, pruritus	Purpura	Alopecia, urticaria, erythema multiforme, lichtgevoeligheidsrea cties 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	Geneesmid delenreacti e met eosinofilie en systemisch e symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierzwakte	Myalgie, SLE (Systemisc he lupus erythemato sus)
Nier- en urine-wegaandoeningen			Pollakisurie, proteïnurie, glomerulaire nefritis, interstitiële nefritis, nierpapilnecrose, nefrotisch syndroom, nierinsufficiëntie, hematurie, verhoogd serumcreatinine, hyperkaliëmie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Onvruchtba arheid bij vrouwen
Algemene aandoeningen en	Perifeer oedeem	Transpiratie	Vermoeidheid, temperatuurverlaging , pyrexia	Malaise

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

toedieningsplaatsstoornissen				
-------------------------------------	--	--	--	--

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

Gegevens uit klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van naproxen, met name in hoge doses en bij langdurige behandelingen, gepaard kan gaan met een licht verhoogd risico op trombose in de slagaders (bijvoorbeeld een hartinfarct 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

De symptomen van een overdosis naproxen kunnen zijn onder meer: duizeligheid, slaperigheid, licht gevoel in het hoofd, epigastrische pijn, buikpijn, spijsverteringsstoornissen, misselijkheid, voorbijgaande leverfunctiestoornissen, hypoprothrombinemie, nierdisfunctie, metabole acidose, apneu, desoriëntatie en braken. Aangezien natrium naproxen snel wordt geabsorbeerd, moet worden overwogen dat hoge niveaus van naproxen in het bloed in een korte tijd kunnen worden bereikt. Sommige patiënten hebben epileptische aanvallen gehad, maar de relatie die dit kan hebben met het geneesmiddel is niet bekend.

Gastro-intestinale bloeding kan optreden. Hypertensie, acuut nierfalen, ademdepressie of coma kunnen optreden na inname van NSAID's, maar dit is zeldzaam.

Anafylactische reacties met therapeutische inname van NSAID's zijn gemeld en kunnen optreden na een overdosis.

Behandeling

De symptomen van de patiënt moeten worden behandeld en ondersteuningsmaatregelen moeten worden geïmplementeerd na een overdosis met NSAID's. Er zijn geen specifieke antidota. Preventie om een grotere absorptie te vermijden (bijvoorbeeld geactiveerde kool) kan geïndiceerd zijn bij patiënten die worden verzorgd binnen 4 uur na inname met symptomen of na een significante overdosis. Geforceerde diurese, alkalinisatie van urine, hemodialyse en hemoperfusie zijn mogelijk niet bruikbaar vanwege de hoge eiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en antireumatische producten, niet-steroiden, propionzuurderivaten, ATC-code: M01AE02.

Werkingsmechanisme

Natriumnaproxen is een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) met pijnstillende, ontstekingsremmende en koortswerende werking. Naproxen is een propionzuurderivaat dat chemisch verwant is aan de arylazijnzuurgroep. Natriumnaproxen is een witte tot geelachtig witte kristallijne vaste stof die gemakkelijk oplosbaar is in water bij een neutrale pH.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Het ontstekingsremmende effect is bevestigd, zelfs bij dieren die adrenalectomie ondergaan, wat aangeeft dat de werking niet wordt gemedieerd via de hypofyse-bijnieras. Net als andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen remt naproxen prostaglandinesynthetase, hoewel het precieze mechanisme van ontstekingsremmende werking onbekend is voor dit type product.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Naproxen wordt praktisch volledig opgenomen. Absorptie vindt plaats in het maagdarmkanaal en maximale plasmaspiegels worden bereikt na 1-2 uur. Gelijktijdige inname van voedsel kan de absorptie van naproxen vertragen, maar heeft geen invloed op de mate van absorptie.

Distributie

Naproxen heeft een distributievolume van 0,16 l/kg en bindt op therapeutische niveaus aan serumalbumine met een snelheid van meer dan 99%. In doses van meer dan 500 mg/dag gaat proportionaliteit verloren als gevolg van een toename in klaring veroorzaakt door verzadiging van eiwitbinding in hoge doses. De concentratie van niet-gebonden naproxen blijft echter toenemen in verhouding tot de dosis.

Een toestand van evenwicht wordt bereikt na 3-4 dagen.

Naproxen penetreert de synoviale vloeistof, passeert de placenta en is detecteerbaar in de melk van moeders die borstvoeding geven in een concentratie van ongeveer 1% van de plasmaconcentratie.

Biotransformatie

Naproxen wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever tot 6-O-desmethylnaproxen.

Eliminatie

Ongeveer 95% van de dosis naproxen wordt onveranderd met de urine uitgescheiden (<1%), als 6-O-desmethylnaproxen (<1%) of de conjugaten ervan (66% -92%). De snelheid van uitscheiding van de metabolieten en conjugaten komt vrijwel volledig overeen met de snelheid waarmee het geneesmiddel uit het plasma verdwijnt. Slechts 3% of minder wordt uitgescheiden in de ontlasting.

De klaring van Naproxen is ongeveer 0,13 ml/min/kg. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 14 uur, ongeacht de chemische vorm of formulering.

Farmacokinetiek in speciale situaties:

Nierfalen

Aangezien naproxen en zijn metabolieten grotendeels worden geëlimineerd door de nieren, kan accumulatie optreden in geval van nierfalen. De eliminatie van naproxen is verminderd bij patiënten met ernstig nierfalen. Bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring <10 ml/min) is er meer naproxenklaring dan geschat, alleen gebaseerd op de mate van nierdisfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bij dieren heeft de toediening van een prostaglandinesynthaseremmer een toename van pre- en postimplantatieverliezen en embryofoetale mortaliteit aangetoond. Bovendien is een toename in de incidentie van verschillende misvormingen, inclusief cardiovasculaire misvormingen, gemeld bij dieren die een prostaglandinesynthaseremmer ontvingen tijdens de organogenese-periode. Orale

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

toediening van naproxen aan drachtige ratten in doses van 2, 10 en 20 mg/kg/dag tijdens het derde trimester van de zwangerschap resulteerde in een moeilijke bevalling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

povidon K30
cellulose, microkristallijn
talk
magnesiumstearaat

Filmomhulling

hypromellose
titaandioxide (E171)
macrogol 8000
indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde blister (Al-folie, PVC-folie): 10 x 1, 16 x 1, 30 x 1, 40 x 1 en 60 x 1 filmomhulde tabletten in een doos.

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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, België

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

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

RVG 134358

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST