

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROXA 500 mg, tabletten

PROXA 250 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PROXA 500 mg tablet bevat per tablet 500 mg naproxen.

PROXA 250 mg tablet bevat per tablet 250 mg naproxen.

Hulpstof met bekend effect:

Elke Proxa 250 mg tablet bevat 72 mg lactose (als lactose monohydraat).

Elke Proxa 500 mg tablet bevat 144 mg lactose (als lactose monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Reumatoïde artritis, artrose en andere inflammatoire aandoeningen van het bewegingsapparaat.
- Juveniele chronische artritis.
- Acute aanvallen van artritis urica.
- Pijn en zwelling na operaties, orthopedische verrichtingen en tandextracties.
- Symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe.
- Toepassing als antipyreticum.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

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 4.4).

*Bij reumatoïde artritis, artrose en andere inflammatoire aandoeningen van het bewegingsapparaat:*

De aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosering bedraagt 375 mg - 750 mg per dag, in twee giften met een tijdsinterval van circa 12 uur, waarbij de ochtend- en de avonddosis op geleide van de overwegende symptomen dienen te worden vastgesteld, bijvoorbeeld naar gelang van de nachtpijn of ochtendstijfheid.

In de volgende gevallen wordt een aanvangsdosering van 750 mg per dag aanbevolen:

- bij patiënten met ernstige pijn of pijnlijke exacerbaties;
- 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.

Doorgaans blijkt een onderhoudsbehandeling van 500 mg per dag voldoende. In individuele gevallen kan het gewenst zijn de dosis tot 1000 mg/dag te verhogen. Desgewenst kan eventueel bij bepaalde gestabiliseerde gevallen de totale dagdosis in één keer worden toegediend, waarbij eveneens het tijdstip van toediening op geleide van de overwegende symptomen dient te worden bepaald. Een dosering van 1000 mg in één keer dient slechts tijdelijk te worden gegeven. Na stabilisatie dient deze dosering weer te worden verminderd tot de laagste, effectieve en verdraagbare dosering.

*Bij post-operatieve pijn en zwelling en bij primaire dysmenorroe:*  
Aanvangsdosering 500 mg, daarna 250 mg om de 8 à 12 uur.

*Bij arthritis urica acuta:*

750 mg als begindosis, dan 8 uur later 500 mg, daarna 250 mg om de 8 uur tot de crisis voorbij is.

Bij bejaarden en bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient de laagst mogelijke effectieve dosering te worden toegepast.

Bij sommige patiënten, met name bij patiënten waarbij de nierdoorbloeding is gecompromitteerd, zoals bij depletie van het extracellulaire volume, levercirrose, natriumrestrictie, hartfalen en een reeds bestaande nieraandoening, dient de nierfunctie voor en tijdens de therapie met naproxen te worden gecontroleerd. Sommige bejaarden waarbij een verminderde nierfunctie kan worden verwacht, alsook patiënten die diuretica gebruiken, kunnen onder deze categorie vallen. Een verlaging van de dosering dient te worden overwogen om de mogelijkheid van excessieve cumulatie van naproxen-metabolieten bij deze patiënten te voorkomen.

*Pediatrische patiënten:*

De gebruikelijke dosering voor kinderen vanaf 12 jaar is 10 mg per kg per dag, verdeeld over twee giften met een interval van 12 uur.

Bij toepassing van naproxen als antipyreticum bij kinderen vanaf 12 jaar:

aanvangsdosering: 10 mg/kg daarna 2,5 à 5 mg/kg om de 8 uur. Niet meer dan 15 mg/kg per 24 uur toedienen.

### Wijze van toediening

Naproxen kan worden toegediend in de vorm van:

- tabletten met breukgleuf à 250 mg peroraal
- langwerpige tabletten met breukgleuf à 500 mg peroraal

Bij voorkeur tijdens of onmiddellijk na de maaltijd oraal innemen.

De inname van voedsel kan de absorptie van naproxen vertragen, maar de totale absorptie verandert niet.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Naproxen mag ook niet toegediend worden aan patiënten, die na toediening van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmende middelen een allergische reactie vertoond hebben zoals astma, rhinitis, urticaria of neuspoliepen. Ernstige anafylactoïde reacties zijn bij deze patiënten gerapporteerd.
- Naproxen mag in principe niet toegediend worden aan patiënten met ulceraties, perforaties of bloedingen van het maagdarmkanaal of een voorgeschiedenis daarvan, gastritis congestiva of gastritis atrophica of bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen.
- Ernstige nierinsufficiëntie (een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min).
- Ernstig hartfalen
- Derde trimester van de zwangerschap

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Naproxen mag niet samen met andere NSAID's worden gebruikt, met inbegrip van selectieve cox-2 remmers.

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).

#### *Gastro-intestinale risico's*

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere NSAID 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 protonpompremmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsmede ook bij patiënten die tegelijkertijd lage doseringen acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie rubriek 4.5).

NSAID's dienen met voorzichtigheid 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).

Patiënten die al eerder last hadden van GI toxiciteit, met name ouderen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name bloeding) te melden, met name bij het begin van de behandeling. Wanneer GI bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die naproxen krijgen, dient de behandeling gestopt te worden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers en middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

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.

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

#### *Voorzorgen bij ouderen*

Oudere personen vertonen vaker bijwerkingen met NSAID's, vooral gastro-intestinale perforaties en bloedingen die fataal kunnen zijn. Bij ouderen is de klaring verminderd. Het verdient aanbeveling om een gamma met een lagere dosis te gebruiken (zie rubriek 4.2).

#### *Cardiovasculaire risico's*

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien er gevallen zijn geweest van zout- en vochtretentie en oedeemvorming 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). Hoewel epidemiologische studies suggereren dat naproxen bij lage doseringen (1000 mg per dag) geassocieerd kan worden met een lager risico, kan enig risico 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 te worden gemaakt voordat langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

#### *Ophoping van vocht/zout bij cardiovasculaire aandoeningen en perifere oedeem*

Bij enkele patiënten is 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.

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

Bronchospasme kan versneld optreden bij patiënten die lijden aan of een voorgeschiedenis hebben van astma of allergische aandoeningen.

#### *Effecten op de nieren*

Gevallen van verminderde nierfunctie, nierinsufficiëntie, acute interstitiële nefritis, hematurie, proteïnurie, renale papilnecrose en af en toe nefrotisch syndroom werden beschreven met PROXA.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie of antecedenten van nierlijden moet naproxen met omzichtigheid 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 "Contra-indicaties".

#### *Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie*

Tevens is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer hoge doses naproxen worden toegediend aan oudere patiënten, daar er aanwijzingen zijn dat de hoeveelheid aan niet-eiwitgebonden naproxen toeneemt bij deze patiënten.

#### *Antipyretische effecten*

Daar naproxen ontstekingsremmend, analgetisch en antipyretisch werkt, kunnen symptomen van een infectie gemaskeerd worden.

#### *Hematologie*

Naproxen vermindert de plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken dienen zorgvuldig te worden gevolgd tijdens het gebruik van naproxen.

#### *Oculaire effecten*

In zeldzame gevallen zijn oogafwijkingen (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.

#### *Huidreacties*

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Steven-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 in het begin van de behandeling: de reacties treden meestal op binnen de eerste maand van de behandeling. Het gebruik van naproxen moet worden stopgezet bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosaletsels of enig ander teken van overgevoeligheid.

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

#### *Voorzorgen i.v.m. de 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 problemen hebben bij het zwanger worden of die onvruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan, moet onthouding van naproxen overwogen worden.

**Combinatie met andere NSAID's**

Combinatie van naproxen met andere NSAID's wordt niet aanbevolen gezien het cumulatieve risico op ernstige bijwerkingen veroorzaakt door NSAID's.

**Steroiden**

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

**Pediatrische patiënten**

Gezien de doseringssterkte is naproxen niet geschikt voor kinderen onder de 12 jaar.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

**Farmacodynamische interacties**

Gelijktijdige toediening van naproxen en andere NSAID's, met inbegrip van salicylaten en pyrazolderivaten, verhoogt het risico op gastro-intestinale stoornissen en dient dan ook te worden vermeden.

Het risico op gastro-intestinale bloedingen neemt toe (zie rubriek 4.4) als NSAID's samen worden toegediend met plaatjesremmers of selectieve serotonineheropnameremmers.

Gelijktijdige toediening van corticosteroiden verhoogt het risico op gastro-intestinale letsels door NSAID's.

In klinische studies met naproxen en coumarine-anticoagulantia werd geen significante interactie waargenomen. NSAID's kunnen echter de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken. Naproxen remt de plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Daarmee moet rekening worden gehouden bij de meting van de bloedingstijd. De combinatie van naproxen met anticoagulantia en ticlopidine verhoogt dan ook het risico op bloedingen, vooral bij letsels van het maagdarmslijmvlies. Het protrombinegehalte moet regelmatig worden gecontroleerd.

Klinische farmacodynamische gegevens suggereren dat gelijktijdig gebruik van naproxen gedurende meer dan één achtereenvolgende dag het effect van laag-gedoseerde acetylsalicylzuur op de bloedplaatjes 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.

Zoals voor de ACEI, kan de gelijktijdige toediening van een angiotensine-II-receptorantagonist en een NSAID het risico op aantasting van de nierfunctie, acute nierinsufficiëntie en toename van de kaliumspiegels in het bloed inbegrepen, doen toenemen, in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie. In het bijzonder bij bejaarden moet deze combinatie met de nodige omzichtigheid toegediend worden (zie rubriek 4.4). Naproxen kan het bloeddrukverlagend effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten verminderen. De gelijktijdige toediening van een NSAID en een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist en een NSAID kan het risico op aantasting van de nierfunctie doen toenemen, in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie. Soms werd een zekere inhibitie van de werking van lisdiuretica zoals furosemide of van diuretica die inwerken op de distale tubulus, zoals spironolacton, waargenomen.

NSAID's kunnen eventueel het hartbeschermende effect van acetylsalicylzuur tegenwerken.

Een matige vermindering van de bloeddrukverlagende werking van bètablokkers kan voorkomen. Controle van de bloeddruk is aangewezen om die interactie uit te sluiten.

Prostaglandine-synthetaseremmers zoals naproxen kunnen door hun effecten op renale prostaglandinen een verhoogde nefrotoxiciteit van ciclosporine veroorzaken.

Alleen uitzonderlijk hoge doses naproxen zouden het vrijkomen en de overdoseringsverschijnselen van thiopental en hydantoïnen kunnen veroorzaken.

Evenals dit het geval is bij andere soortgelijke middelen, is het niet uitgesloten dat het natriumdiuretisch effect van furosemide door naproxen wordt verminderd.

#### Farmacokinetische interacties

Sommige antacida verhogen de absorptie van naproxen (natriumbicarbonaat, aluminiumhydroxide met magnesium); andere verminderen de absorptie lichtjes (magnesiumcarbonaat) of meer uitgesproken (magnesiumoxide en aluminiumhydroxide). Echter lijken globaal genomen klinisch weinig relevant.

Ernstige verhoging van de toxiciteit van methotrexaat is waargenomen bij gecombineerde therapie met naproxen. Naproxen en andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese inhiberen, verminderen de renale klaring van methotrexaat. Gecombineerde naproxen-methotrexaattherapie dient te worden vermeden.

In vitro studies hebben aangetoond dat naproxen het metabolisme van zidovudine (AZT) kan beïnvloeden, waardoor de plasmaconcentraties van zidovudine stijgen. Daarom moet worden overwogen de dosis van zidovudine te verlagen.

Gelijktijdige toediening van probenecide verhoogt de plasmaspiegels van naproxen en verlengt duidelijk de eliminatie halfwaardetijd in het plasma.

Er is melding gemaakt van vermindering van de renale lithiumklaring na toediening van deze middelen, waardoor de plasmaconcentraties van lithium kunnen stijgen.

Gelijktijdige toediening van cholestyramine kan de absorptie van naproxen vertragen, maar de totale absorptie verandert niet.

Naproxen bindt zich sterk aan albumine in het plasma. Theoretisch kan naproxen dus interacties aangaan met andere geneesmiddelen die aan albumine worden gebonden, zoals coumarine-anticoagulantia, sulfonyleumderivaten, hydantoïnes, andere NSAID's en aspirine. Bij gelijktijdige toediening van naproxen en een hydantoïne, een sulfonamide of een sulfonyleumderivaat moet de dosis dan ook, zo nodig, worden aangepast.

#### Chemische wisselwerking

Bij het uitvoeren van bijnierschorsfunctietesten, wordt aanbevolen de behandeling met naproxen 48 uur te voren te onderbreken, daar interferentie met bepaalde reacties op 17-ketosteroiden mogelijk is. Interferentie met bepalingen van 5-hydroxy-indoolazijnzuur (5HIAA) in de urine is ook mogelijk.

## **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 suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis 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-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van naproxen 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 in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als 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 worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met naproxen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers 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 antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan voorkomen;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

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

#### Borstvoeding:

Naproxen wordt in de moedermelk van zogende vrouwen teruggevonden in een concentratie van ongeveer 1% van de plasmaconcentratie. Gezien de mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen die de prostaglandines inhiberen op pasgeborenen, wordt het gebruik van naproxen niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

#### 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**

Evenals dit het geval kan zijn met soortgelijke middelen, kan naproxen slaperigheid, duizeligheid, vertigo, slapeloosheid of depressie veroorzaken. Dit kan in bepaalde gevallen consequenties hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende 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.

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling van een NSAID. (Naproxen is een NSAID). Tijdens de medicatie met naproxen(natrium) zijn de volgende nevenwerkingen en symptomen, die niet in alle gevallen tot staken van de therapie aanleiding gaven, in verschillende gradaties en frequenties waargenomen.

De bijwerkingen zijn in volgorde van frequentie gerangschikt, de meest voorkomende bijwerkingen eerst, waarbij gebruik wordt gemaakt van volgende conventie: 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 (frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	<i>Niet bekend</i>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Ecchymosen Verminderd aggregatievermogen van de bloedplaatjes Verlengde bloedingstijd		Daling van het hemoglobinegehalte en/of het hematocriet Aplastische of hemolytische anemie Trombocytopenie Neutropenie Granulocytopenie Agranulocytose Eosinofilie Leucopenie		
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylactische reactie		Allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Verminderde eetlust		
Psychische stoornissen				Slapeloosheid Nervositas Euforie Abnormale dromen Verminderd concentratievermogen Cognitieve dysfunctie Lichte depressie Hallucinaties Verwardheid		
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid Slaperigheid Licht gevoel in het hoofd	Paresthesie	Convulsies Aseptische meningitis Angioneurotisch oedeem		
oogaandoeningen		Gezichtsstoornissen	Wazig zicht	Corneatroebeling Papillitis Retrobulbaire optische neuritis Papiloedeem		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorsuizen	Vertigo Gehoorgehoorverlies			
Hartaandoeningen			Hartkloppingen	Verhoogde bloeddruk Hartfalen		
Bloedvataandoeningen				Vasculitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum		Dyspnoe		Pulmonaal oedeem Eosinofiele pneumonitis Astma		

aandoeningen						
Maag-darmstelselaandoeningen		Maagzuur Nausea Gevoel van onwel zijn in het epigastrium of het abdomen Obstipatie Flatulentie	Braken Bloedverlies uit het maagdar mkanaal Ulcus pepticum Stomatitis (zelden ulceratief) Dorst Dyspepsie Diarree Melaena	Perforatie van het maagdar mkanaal Niet-peptische ulcera Colitis Oesofagitis Haematemesis Pancreatitis Gevoel van droge mond Keelirritatie		Gastritis Obstructie Verergering van colitis ulcerosa en van de ziekte van Crohn
Lever- en galaandoeningen			Abnormale leverfunctietesten	Stijging van de transaminasen of van de alkalische fosfatasen Stijging van het bilirubinegehalte Icterus Hepatitis, waarbij enkele gevallen met fataal verloop		
Huid- en onderhuidsaandoeningen		Huiderupties Pruritis	Purpura	Alopecia Urticaria Erythema multiforme Lichtgevoeligheidsreacties inclusief porphyria cutanea tarda Porphyria cutanea tarda-achtige reacties Epidermolysis bullosa toxische epidermale necrolyse Erythema nodosum Lichen planus Pustulaire reacties Stevens-Johnson-syndroom Fixed drug eruptions		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Spierzwakte		Myalgia SLE (systemische lupus erythematosus)
Nier- en urinewegaandoeningen				Pollakisurie Proteïnurie Glomerulaire nefritis Interstitiële nefritis		

				Nierpapilnecrose Nefrotisch syndroom Nierinsufficiëntie Hematurie Verhoogd serum creatinine Hyperkaliëmie.	
Voortplantin gsstelsel- en borstaandoen ingen					Onvruchtbaa rheid van de vrouw
Algemene aandoeninge n en toedieningspl aatsstoorniss en		Perifeer oedeem	Transpira tie	Vermoeidheid Temperatuurverlaging Pyrexia	Malaise

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) (zie rubriek 4.4)

#### 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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Symptomen bij overdosering kunnen bestaan uit misselijkheid, braken, pijn in de maagstreek, slaperigheid, duizeligheid, desoriëntatie, diarree, maagbloeding, convulsies (zelden), voorbijgaande veranderingen in leverfuncties, hypopro-trombinemie, nierfalen, apnoe en metabole acidose.

De behandeling bestaat in eerste instantie uit het voorkomen van absorptie door maaglediging en vervolgens water of limonade met geactiveerde kool(absorbens) en natriumsulfaat(laxans) te laten drinken.

Bij grote hoeveelheden is maagspoelen geïndiceerd, met achterlating van geactiveerde kool en natriumsulfaat. De zuur-basestatus dient zorgvuldig te worden gevolgd in verband met het mogelijk ontstaan van een ernstige metabole acidose.

Verdere behandeling is ondersteunend en symptomatisch.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en reumabestrijdende niet-steroïde producten (NSAID's), derivaten van propionzuur, antipyreticum en analgeticum. ATC-code: M01AE02.

#### Werkingsmechanisme

Het inhibeert het cyclo-oxygenase, het enzym dat arachidonzuur omzet in bepaalde prostaglandines; dit zijn stoffen die een rol spelen bij het ontstaan van ontstekingsverschijnselen, pijn en koorts.

#### Farmacodynamische effecten

Naproxen vermindert gedurende de eerste 3-5 dagen van de menstruatie de bloeding en de pijn.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Naproxen is een prostaglandinesynthetase-remmend middel met analgetische en antipyretische eigenschappen. Deze eigenschappen zijn aangetoond door klinische studies bij de mens alsmede door klassieke dierproeven.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De absorptie uit het maagdarmkanaal is praktisch volledig en geschiedt vrij snel vanuit naproxen tabletten en granulaat.

### Distributie

De eiwitbinding ligt hoger dan 99% bij normale doses. Naproxen dringt goed door in de weefsels.

### Biotransformatie

Ongeveer 30% van naproxen wordt in de lever omgezet naar 6-0-demethyl-naproxen. Eliminatie in urine is hoofdzakelijk in de vorm van naproxen, 6-0-demethyl-naproxen of geconjugeerde vormen van de genoemde stoffen.

### Eliminatie

Ongeveer 95% van de toegediende dosis wordt met de urine uitgescheiden. De halveringstijd in het plasma ligt in de orde van grootte van ongeveer 11-15 uur.

### Lineariteit/non-lineariteit

Bij toenemende dosering verloopt de urinaire excretie sneller dan op grond van lineaire processen zou kunnen worden verwacht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose, maïszetmeel, povidon, magnesiumstearaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

De houdbaarheid van de tabletten bedraagt 3 jaar. Op de doordrukstrips is deze datum vermeld achter het woord "exp".

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PROXA 250 mg en 500 mg tabletten worden verpakt:

- Per 10 stuks in door-drukstrips (Aluminium-PVC), en in meervoud verpakt in een kartonnen gelabelde overdoos.
- In polypropyleen flacons (met 100, 250, 500 of 1000 tabletten), met polyethyleen deksel.

Bij eventuele klachten het verpakkingsnummer (chargenr.) vermelden.

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.

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**

Maddox Pharma Swiss B.V.  
Wilhelminapark 17  
2342 AD Oegstgeest  
Nederland

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

RVG 20535 (250 mg naproxen tablet)  
RVG 20536 (500 mg naproxen tablet)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 1999

Datum van laatste verlenging: 17 december 2014

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 21 oktober 2022