1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naproxen Aurobindo EC 250 mg, maagsapresistente tabletten
Naproxen Aurobindo EC 500 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet Naproxen Aurobindo EC 250 mg bevat 250 mg naproxen.
Eén tablet Naproxen Aurobindo EC 500 mg bevat 500 mg naproxen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Naproxen Aurobindo EC 250 mg
Witte tot bijna witte, ronde, biconvexe tabletten met een glad oppervlak.

Naproxen Aurobindo EC 500 mg
Witte tot bijna witte, langwerpige, biconvexe tabletten met een glad oppervlak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis en artrose. Juveniele chronische artritis bij patiënten van 18 jaar en ouder.
Vanwege het vertraagde begin van de absorptie is Naproxen Aurobindo EC niet geschikt voor toepassing in situaties waarbij snelle pijnstilling en antipyrese gewenst wordt. Derhalve is het slechts toegestaan voor indicaties die chronische toediening vereisen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening
De maagsapresistente tabletten dienen onmiddellijk voor de maaltijd te worden ingenomen. De tabletten moeten met veel water heel ingenomen worden.

Dosering
De aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosering bedraagt 500 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 anti-reumatisch middel worden overgezet op Naproxen Aurobindo EC;

- 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 per 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 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, levercirrhose, 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, als ook 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 metabolieten van naproxen bij deze patiënten te voorkomen.

De veiligheid van Naproxen Aurobindo EC bij patiënten jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld. Het gebruik van Naproxen Aurobindo EC wordt voor deze categorie patiënten derhalve afgeraden.

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).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor naproxen of naproxennatrium of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Naproxen Aurobindo EC mag ook niet toegediend worden aan patiënten, die na toediening van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetase remmende middelen een allergische reactie vertoond hebben zoals astma, rhinitis of urticaria. Ernstige anafylactoïde reacties zijn bij deze patiënten gerapporteerd.
- Naproxen Aurobindo EC mag in principe niet toegediend worden aan patiënten met ulcera aan het maagdarmkanaal, gastritis congestiva of gastritis atrophica, maagdarmbloedingen of andere bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Ernstig hartfalen.
- Het eerder optreden van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van NSAID gebruik.
- Actief, of eerder herhaaldelijk optredend maagzweer/bloeding (twee of meer duidelijke periodes van bewezen ulceratie of bloeding).
- Derde trimester van de zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten
Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAIDs.

Resultaten uit klinische studies 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 gegevens 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 gemaakt te worden voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie:
Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwende symptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name bloeding) te melden, met name bij het begin van de behandeling.
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers en middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur (rubriek 4.5).

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

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

Naproxen Aurobindo EC dient onder nauwkeurig medisch toezicht te worden toegediend aan patiënten met aandoeningen van het maagdarmkanaal in de anamnese en aan patiënten met stoornissen in de bloedstolling. Naproxen vermindert de plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken dienen zorgvuldig te worden geobserveerd tijdens gebruik van naproxen. Patiënten die, naast naproxen, coumarinederivaten of heparine gebruiken hebben een verhoogd risico op bloedingen. De voordelen dienen in dat geval te worden afgewogen tegen de risico's. In ieder geval wordt gelijktijdig gebruik van naproxen met een hoge dosis heparine (of derivaten hiervan) afgeraden.

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

Overgevoeligheidsreacties 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. Anafylactoide reacties kunnen, evenals anafylaxis, fataal verlopen.

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

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet naproxen met omzichtigheid worden toegediend, speciaal als het een langdurige behandeling betreft. Er dient eveneens voor een voldoende diurese gezorgd te worden. In geval van een verminderde nierdoorbloeding, wordt aangeraden de nierfunctie voor en tijdens de behandeling met naproxen te volgen. Ernstige nierinsufficiëntie is een contra-indicatie (zie 4.3 Contra-indicaties).

Tevens is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Ouderen
Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAIDs, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).
Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer hoge doses naproxen worden toegediend aan oudere patiënten, daar er aanwijzingen zijn dat de hoeveelheid niet aan eiwitgebonden naproxen toeneemt bij deze patiënten.

Maagsapresistente tabletten uit één stuk kunnen langere tijd in de maag achterblijven bij patiënten zonder manifeste storingen in de maagfunctie. Bij retentie van grotere aantallen kunnen maagklachten ontstaan. Deze situatie is bij bejaarden eerder te verwachten dan bij jongere volwassenen. (Gebruik van zuiveringszout (natriumbicarbonaat) kan het plotseling in de maag vrijkomen van de gecumuleerde dosis veroorzaken.)

Daar Naproxen Aurobindo EC ontstekingsremmend, analgetisch en antipyretisch werkt, kunnen bepaalde infectiesymptomen gemaskeerd worden.

In zeldzame gevallen zijn oogafwijkingen (zie 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 ophtalmologisch onderzocht te worden.

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

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

Het gelijktijdig gebruik van naproxen met andere NSAIDs, inclusief selectieve COX-2 remmers dient te worden vermeden.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)
Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn zeer zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico te lopen op deze reacties bij het begin van de behandeling: in de meerderheid van de gevallen begon de reactie binnen de eerste maand van de behandeling. Behandeling met naproxen dient gestopt te worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale laesies of ieder ander signaal van overgevoeligheid. Als de patiënt exfoliatieve dermatitis, SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld bij het gebruik van dit middel, mag de behandeling daarmee niet opnieuw worden gestart en moet deze permanent worden stopgezet.

Het gebruik van naproxen kan de vruchtbaarheid van vrouwen nadelig beïnvloeden en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of die infertiliteitsonderzoeken ondergaan, moet overwogen worden om met naproxen te stoppen (zie rubriek 4.6).

Na een langdurige behandeling (> 3 maanden) met analgetica waarbij het geneesmiddel om de dag of vaker wordt gebruikt, kan hoofdpijn ontstaan of verergeren. Hoofdpijn veroorzaakt door overmatig gebruik van analgetica (MOH – medicatie overgebruik hoofdpijn) moet niet worden behandeld door het verhogen van de dosis. In dergelijke gevallen dient het gebruik van analgetica te worden gestaakt in overleg met de arts.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie met andere remmers van de prostaglandinesynthetase wordt ontraden, wegens de schadelijkheid van de combinatietherapie en het ontbreken van het bewijs voor een therapeutisch voordeel.

Corticosteroïden: toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia: NSAIDs kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine en van heparine versterken (zie rubriek 4.4).
Plaatsjesaggregatie-remmers en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs): toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
Men dient rekening te houden met kans op versterking van de effecten van sulfonylureum-verbindingen (orale antidiabetica) door verdringing van het plasma-eiwit.

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

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

Ernstige verhoging van de toxiciteit van methotrexaat is waargenomen bij gecombineerde therapie met naproxen. Het mechanisme van de interactie is niet opgehelderd, een vermindering van de renale klaring van methotrexaat kan hierbij een rol spelen.
Gecombineerde therapie van naproxen met methotrexaat dient te worden vermeden.

Evenals het geval is bij andere soortgelijke middelen, is het niet uitgesloten dat het natriuretisch effect van furosemide door naproxen wordt verminderd. Eveneens is melding gemaakt van vermindering van de renale lithiumklaring na toediening van deze middelen.

Tevens kan het anti-hypertensieve effect van propranolol en andere β-receptor-blokkerende middelen verminderd worden.

Zoals ook bij andere remmers van de prostaglandinesynthetase kan naproxen de kans op een nierfunctiestoornis vergroten indien tegelijkertijd toegediend met ACE-remmers (remmers van het angiotensine-converting-enzyme).

NSAID's kunnen het effect van diuretica en antihypertensiva verminderen. Het risico op acute nierinsufficiëntie, die meestal omkeerbaar is, kan verhoogd zijn bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (b.v. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) wanneer angiotensine II receptorantagonisten worden gecombineerd met NSAID's. Daarom moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en controle van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en periodiek daarna dient overwogen te worden.

In-vitro studies hebben aangetoond dat naproxen het metabolisme van zidovudine (AZT) kan beïnvloeden. Echter in een kleine studie met gelijktijdig gebruik van naproxen en zidovudine gedurende 4 dagen werden geen significante veranderingen in de serumspiegels van zidovudine en diens glucuronidemetaboliet gezien. De klinische relevantie hiervan voor langdurig gelijktijdig gebruik van deze middelen is niet bekend.

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

Naproxen Aurobindo EC dient niet gebruikt te worden tijdens behandeling met antacida of met H2-remmers zoals cimetidine en analoga.

Chemische wisselwerking

Bij het uitvoeren van testen voor de functie van de bijnierschors wordt aanbevolen de behandeling met Naproxen Aurobindo EC 48 uur van te voren te onderbreken, daar interferentie met bepaalde reacties op 17-ketosteroïden mogelijk is. Interferentie met bepalingen van 5-hydroxy-indolazijnzuur in de urine is ook mogelijk.

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

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 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 prostaglandine syntheseremmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en postimplantatie verlies en embryonale-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine syntheseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Naproxen Aurobindo EC 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 Aurobindo EC in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien Naproxen Aurobindo EC 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 Aurobindo EC worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Naproxen Aurobindo EC 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 optreden;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Naproxen Aurobindo EC is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding
Naproxen wordt in de melk van zogende vrouwen teruggevonden. Naproxen Aurobindo EC dient daarom niet door zogende vrouwen te worden gebruikt.

Vruchtbaarheid
Het gebruik van naproxen kan de vruchtbaarheid van vrouwen nadelig beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden (zie rubriek 4.4).

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

Evenals dit het geval kan zijn met soortgelijke middelen, kan Naproxen Aurobindo EC slaperigheid en draaiduizeligheid veroorzaken. Dit kan in bepaalde gevallen consequenties hebben voor het vermogen tot het besturen van motorvoertuigen en/of het bedienen van gevaarlijke machines.

4.8 Bijwerkingen

Gastro-intestinaal: De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, heamatemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

Tijdens de medicatie met naproxen 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 meest gemelde bijwerkingen zijn:
- pyrosis, nausea, gevoel van onwel zijn in het epigastrium of het abdomen, obstipatie;
- ecchymosen, verminderd aggregatievermogen van de bloedplaatjes, verlengde bloedingstijd;
- perifeer oedeem, dyspnoe;
- hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, oorsuizen, licht gevoel in het hoofd;
- huid-erupties, pruritus.

Minder gemeld werden:
- braken, bloedverlies uit het maagdarmkanaal, ulcus pepticum;
- stomatitis (zelden ulceratief), dorst, dyspepsie, diarree;
- purpura;
- hartkloppingen;
- vertigo, troebel zien, gehoorstoornissen;
- transpiratie;
- nierfalen.

Weinig of zelden gemeld werden:
- perforatie van het maagdarmkanaal, verminderde eetlust, niet-peptische ulcera, colitis, oesophagitis, haematemesis, pancreatitis;
- gevoel van droge mond, keelirritatie;
- hematurie, daling van het hemoglobinegehalte en/of het hematocriet, aplastische of hemolytische anemie, trombocytopenie, granulocytopenie, agranulocytose, eosinofilie, leucopenie;

- verhoogde bloeddruk, verhoogd serumcreatinine, pollakisurie, proteïnurie, glomemerulaire nefritis, interstitiële nefritis, nierpapilnecrose, nefrotisch syndroom, nierinsuffciëntie;
- stijging van de transaminasen of van de aIkalische fosfatasen, stijging van het bilirubinegehalte, icterus, hepatitis, waarbij enkele gevallen met fataal verloop, hyperkaliëmie;
- spierzwakte, slapeloosheid, nervositas, euforie, vermoeidheid, abnormale dromen, verminderd concentratievermogen, cognitieve dysfunctie, lichte depressie, temperatuurverlaging, pyrexia, convulsies, aseptische meningitis;
- angioneurotisch oedeem, hartfalen, pulmonaal oedeem, vasculitis, anafylactische reactie, eosinofiele pneumonitis, astma;
- alopecia, urticaria, erythema multiforme, lichtgevoeligheidsreacties inclusief porphyria cutanea tarda, porphyria cutanea tarda-achtige reacties en epidermolysis bullosa, epidermale necrolyse, erythema nodosum, lichen planus, pustulaire reacties, "fixed drug eruptions";
- corneatroebeling, papillitis, retrobulbaire optische neuritis, papiloedeem;
- huiduitslag met blaarvorming waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (zeer zelden).

Niet bekend
- Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)
- Fixed-drug eruption

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

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's, vooral bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik geassocieerd kunnen worden met een klein toegenomen risico van 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.

4.9 Overdosering

Symptomen bij overdosering kunnen bestaan uit misselijkheid, braken, pijn in de maagstreek, slaperigheid, duizeligheid, oorsuizen, desoriëntatie, diarree, maagbloeding, convulsies (zelden), voorbijgaande veranderingen in leverfuncties, hypoprotrombinemie, 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 (adsorbens) 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.
Bij massieve overdosering met of retentie van Naproxen Aurobindo EC moet er rekening mee worden gehouden dat de tabletten in de maag intact blijven. Indien braken geen effect heeft of mechanische

verwijdering niet lukt, dient beheerste oplossing te worden overwogen. Hierbij wordt de maag afwisselend gevuld met licht alkalische buffer en vervolgens weer leeggezogen.
Vanwege de hoge eiwitbinding vermindert hemodialyse de plasmaconcentratie van naproxen niet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Het actieve bestanddeel van Naproxen Aurobindo EC is naproxen. Naproxen is een prostaglandinesynthetaseremmend middel met analgetische en antipyretische eigenschappen. Deze eigenschappen zijn aangetoond door klinische studies bij de mens alsmede door klassieke dierproeven. Zoals ook het geval is met andere dergelijke stoffen, is het juiste werkingsmechanisme van de antiflogistische en andere effecten van naproxen nog onbekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Naproxen Aurobindo EC is bedekt met een zuurresistente laag en passeert de maag zonder uiteen te vallen. De laag lost op in het darmkanaal, de tablet valt uiteen en het naproxen wordt geabsorbeerd. Daardoor is het begin van de absorptie vertraagd vergeleken met gewone tabletten. De eiwitbinding van naproxen ligt hoger dan 99% bij normale doses en de halveringstijd in het plasma ligt in de orde van grootte van ongeveer 11-15 uur.

Ongeveer 95% van de toegediende dosis wordt met de urine uitgescheiden, hoofdzakelijk in de vorm van naproxen, 6-0-demethyl-naproxen of geconjugeerde vormen van genoemde stoffen; 30% van naproxen wordt in de lever omgezet naar 6-0-demethyl-naproxen.
Bij toenemende dosering verloopt de urinaire excretie sneller dan op grond van lineaire processen zou kunnen worden verwacht.
Wanneer naproxen in de maagsapresistente vorm (Naproxen Aurobindo EC) toegediend wordt, is het verloop van de plasmaspiegel zoals bepaald door de maximale plasmaconcentratie, de plasma-halfwaardetijd en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie / tijdcurve, vergelijkbaar met dat na de gewone formulering van naproxen. De *gehele curve is* echter door de latere afgifte in het darmkanaal naar een later tijdstip verschoven: bij nuchtere personen enige uren, terwijl bij niet-nuchtere personen afgifte pas na een langere, zeer variabele periode (2-20 uur) plaatsvindt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polyvidon, colloidaal silicumdioxide, microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium, magnesiumstearaat, triethylcitraat, glycerylmonostearaat, methacrylzuur copolymeer type C, talk, titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Naproxen Aurobindo EC 250 mg: 10 maagsapresistente tabletten in strip (PVC/PVDC/Al), 3 strips in een dosje.
Naproxen Aurobindo EC 500 mg: 10 maagsapresistente tabletten in strip (PVC/PVDC/Al), 3 strips in een doosje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie onder 4.2 (Wijze van toedienen).

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

Naproxen Aurobindo EC 250 mg is ingeschreven onder RVG 21931
Naproxen Aurobindo EC 500 mg is ingeschreven onder RVG 21932

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 1999
Datum van laatste hernieuwing: 15 februari 2014

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 4.4 en 4.8: 26 september 2024