

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naproxen Accord 250 mg Tabletten

Naproxen Accord 500 mg Tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Naproxen Accord 250 mg Tabletten

Elke tablet bevat

250 mg naproxen

Hulpstof(fen) met bekend effect: Lactosemonohydraat

Elke tablet bevat 72 mg lactosemonohydraat

Naproxen Accord 500 mg Tabletten

Elke tablet bevat

500 mg naproxen

Hulpstof(fen) met bekend effect: Lactosemonohydraat

Elke tablet bevat 144 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Tabletten van 250 mg (witte tot vaalwitte ronde, afgeplatte tabletten met schuin aflopende randen met de opdruk 'AP' op de ene kant, en een breukstreep op de andere kant)

Tabletten van 500 mg (witte tot vaalwitte capsulevormige tabletten met de opdruk 'AR' op de ene kant en een breukstreep op de andere kant)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES

- reumatoïde artritis
- artrose
- inflammatoire aandoeningen van het bewegingsapparaat
- pijn en zwelling na operaties, orthopedische verrichtingen en tandextracties
- acute aanvallen van arthritis urica
- juveniele chronische artritis
- symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe
- toepassing als antipyreticum

4.2 DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

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 arthritis, artrose en andere inflammatoire aandoeningen van het bewegingsapparaat:

De aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosering bedraagt 375 tot 750 mg per dag, in twee giften met een tijdsinterval van circa 12 uur, waarbij de ochtend- en de avonddosis naar aanleiding 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 doseringen 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 naar aanleiding 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 dosis.

Dosering bij kinderen vanaf 6 jaar:

De gebruikelijke dosering 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 6 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.

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

Bij ouderen en patiënten met leverfunctiestoornissen:

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 behandeling met naproxen te worden gecontroleerd. Sommige ouderen 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 naproxenmetabolieten bij deze patiënten te voorkomen.

De tabletten dienen tijdens of na de maaltijd met een ruime hoeveelheid vloeistof ingenomen te worden.

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

- Ernstig hartfalen en ernstig nierfalen.
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Naproxen mag ook niet toegediend worden aan patiënten die na toediening van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïde ontstekingsremmende (prostaglandine-synthetaseremmende middelen) een allergische reactie vertoont hebben zoals astma, rhinitis, neuspoliepen, angio-oedeem of urticaria. Ernstige anafylactoïde reacties zijn bij deze patiënten gerapporteerd.
- 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). - Naproxen mag in principe niet toegediend worden aan patiënten met ulceraties van het maag- darmkanaal, gastritis congestiva of gastritis atrophica, maagdarmbloedingen of andere bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen.
- Aambeien of aanleg voor rectale bloedingen.
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6 "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding").

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).

Patiënten die langdurig met NSAID's worden behandeld, moeten regelmatig medisch worden onderzocht om bijwerkingen in de gaten te houden.

Gastro-intestinale veiligheid

Het gelijktijdig gebruik van naproxen met andere NSAID's inclusief selectieve COX-2 remmers dient te worden vermeden.

Het optreden van bijwerking zou beperkt kunnen worden door de laagste effectieve dosis, gedurende een zo kort mogelijke periode om de symptomen onder controle te krijgen, te gebruiken.

Ouderen

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

De antipyretische en ontstekingsremmende werking van naproxen kan koorts verlagen en ontsteking verminderen, en derhalve de diagnostische waarde ervan verminderen.

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie

GI bloeding, ulceratie en perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAID's gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwende

symptomen of het eerder optreden van ernstige GI bijwerkingen.

Het risico van GI 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.

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.

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.

Wanneer GI bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die naproxen krijgen, dient de behandeling gestopt te worden.

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).

Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpomp-remmers) 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)

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.

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

Hematologisch

Alle toedieningsvormen van naproxen dienen onder nauwkeurig medische toezicht te worden toegediend aan patiënten met aandoeningen van het maag-darmkanaal 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 het 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 daarvan) afgeraden.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) **en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)**, die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met de behandeling met dit middel. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met dit middel onmiddellijk worden stopgezet. Als de patiënt 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.

Als de huid teer wordt, of als er blaarvorming of andere symptomen optreden die kunnen wijzen op pseudoporfyrie, moet de behandeling worden gestaakt en de patiënt nauwkeurig worden gevolgd.

SLE en Mixed Connective-Tissue Disease:

Bij patiënten met systemische lupus erythematoses (SLE) en Mixed Connective-Tissue Disease kan er een verhoogd risico zijn op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen").

Fertiliteit

Het gebruik van Naproxen Accord Tabletten 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 Accord Tabletten overwogen worden.

Anafylactische (anafylactoïde) reacties

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 of andere NSAIDs. Ze kunnen ook optreden bij patiënten met angio-oedeem, bronchospastische reactiviteit (bijvoorbeeld astma), rhinitis of neuspoliepen in de anamnese. Anafylactoïde reacties kunnen, evenals anafylaxis, fataal verlopen.

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie

Tevens is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid wordt aanbevolen wanneer hoge doses naproxen worden toegediend aan oudere patiënten, daar er aanwijzingen zijn dat de hoeveelheid niet eiwitgebonden naproxen toeneemt bij deze patiënten. Naproxen werkt ontstekingsremmend, analgetisch en antipyretisch en kan derhalve bepaalde symptomen van een infectie maskeren.

Oculaire effecten

In zeldzame gevallen zijn oogafwijkingen (zie hiervoor ook de rubriek Bijwerkingen) gemeld bij gebruikers van NSAIDs, waaronder naproxen, hoewel een oorzakelijk verband niet kon worden vastgesteld. Patiënten bij wie visusstoornissen ontstaan tijdens de behandeling met naproxen dienen oftalmologisch onderzocht te worden.

Wanneer een corticosteroïd door naproxen wordt vervangen en de substitutie gedeeltelijk of volledig plaatsvindt dienen de gewone voorzorgsmaatregelen te worden toegepast die bij het

staken van een corticosteroïdbehandeling in aanmerking komen.

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

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

De toepassing van naproxen bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt niet aanbevolen.

Bevat lactose:

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Hulpstoffen

Naproxen tabletten 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 prostaglandinesynthetaseremmende middelen wordt ontraden wegens de schadelijkheid van een combinatietherapie en het ontbreken van het bewijs voor een therapeutisch voordeel.

Antacida of colestyramine: Gelijktijdige toediening van antacida of colestyramine kan de absorptie van naproxen vertragen, maar heeft geen invloed op de omvang ervan. Naproxen moet minstens een uur voor of vier tot zes uur na colestyramine worden ingenomen.

Voedsel: Gelijktijdige inname van voedsel kan de absorptie van naproxen vertragen, maar heeft geen invloed op de omvang ervan.

Andere analgetica, waaronder selectieve COX-2-remmers: Vermijd gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's (waaronder aspirine), omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

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

Plaatjesaggregatie-remmers en selectieve serotonine-heropname-remmers (SSRIs): toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie ook rubriek 4.4)

Anticoagulantia: Naproxen kan de effecten van orale anticoagulantia en heparine doen toenemen (toenemend risico op bloedingen als gevolg van remming van de plaatjesaggregatie - zie verder 4.4).

Methotrexaat: Ernstige verhoging van de toxiciteit van methotrexaat is waargenomen bij

gecombineerde behandeling met naproxen. Het mechanisme van de interactie is niet opgehelderd; een vermindering van de renale klaring van naproxen kan hierbij een rol spelen. Een gecombineerde behandeling met zowel naproxen als methotrexaat dient derhalve te worden vermeden.

Diuretica: Evenals bij andere soortgelijke geneesmiddelen is het niet uitgesloten dat het natriumdiuretisch effect van furosemide door naproxen wordt verminderd.

Lithium: Eveneens is melding gemaakt van vermindering van de renale klaring van lithium na gelijktijdig gebruik van lithium en naproxen.

Antihypertensiva: Tevens kan het antihypertensieve effect van propranolol en andere bètareceptorblokkerende middelen verminderd worden.

Zoals ook bij andere prostaglandinesynthetaseremmende middelen kan naproxen de kans op een nierfunctiestoornis vergroten indien naproxen gelijktijdig wordt toegediend met een ACE-remmer (Angiotensine Converting Enzyme).

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 glucuronidemetabooliet gezien. De klinische relevantie hiervan voor langdurig gelijktijdig gebruik van beide geneesmiddelen is niet bekend.

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

Mifepriston: NSAID's mogen 8 tot 12 dagen na toediening van mifepriston niet worden gebruikt omdat NSAID's de werking van mifepriston kunnen reduceren.

Het effect van de hoge plasma-eiwitbinding van naproxen op andere geneesmiddelen: Vanwege de hoge plasma-eiwitbinding van naproxen moeten patiënten die gelijktijdig hydantoïnen, antocoagulantia, andere NSAID's, aspirine of hoog eiwitgebonden sulfonamide krijgen, worden gevolgd voor tekenen van overdosering van deze middelen. Patiënten die gelijktijdig naproxen en een hydantoïne, sulfonamide of sulfonylureumderivaten krijgen, moeten worden gevolgd om te bepalen of de dosis moet worden aangepast. Tijdens klinisch onderzoek met naproxen en anticoagulantia of sulfonylureumderivaten zijn geen interacties waargenomen, maar toch is voorzichtigheid geboden omdat er wel interacties zijn waargenomen met andere niet-steroïdale middelen in deze klasse.

Probenecide: Gelijktijdig toegediend probenecide verhoogt de plasmaspiegels van naproxen en verlengt de halfwaardetijd ervan aanzienlijk.

Zidovudine: Er is een verhoogd risico op hematologische toxiciteit als NSAID's gelijktijdig worden gegeven met zidovudine. Er is bewijs dat de kans op haemartrosen en bloeduitstortingen bij HIV-positieve hemofiliepatiënten wordt verhoogd bij gelijktijdige behandeling van zidovudine en ibuprofen.

Bisfosfonaten: Gelijktijdig gebruik van bisfosfonaten en NSAID's kan het risico op beschadiging van het maagslijmvlies vergroten.

Chinolonantibiotica: Dierstudies laten zien dat NSAID's de kans op convulsies verhogen in relatie

met chinolonantibiotica. Patiënten die zowel NSAID's en chinolonen innemen, hebben een verhoogde kans op het ontstaan van convulsies.

Tacrolimus: Mogelijk verhoogd risico op nefrotoxiciteit als NSAID's gelijktijdig met tacrolimus worden toegediend.

Acetylsalicylzuur:

Klinisch farmacodynamische gegevens suggereren dat gelijktijdig gebruik van naproxen voor meer dan één dag na elkaar het effect van lage doses acetylsalicylzuur op bloedplaatjes kan remmen activiteit en dat deze remming kan aanhouden tot enkele dagen na het stoppen van naproxen behandeling. De klinische relevantie van deze interactie is niet bekend.

Chemische wisselwerking

Bij het uitvoeren van bijnierschorsfunctietesten wordt aanbevolen de behandeling met naproxen 48 uur van tevoren te onderbreken daar interferentie met bepaalde reacties op 17-ketosteroiden mogelijk is. Ook is interferentie mogelijk met de bepaling van 5-hydroxyindolazijnzuur. Bij patiënten die met naproxen worden behandeld, zijn sporadisch afwijkingen in laboratoriumtests gezien (bijv. leverfunctietest), maar er is in geen enkele test een definitieve trend aangetoond die wees op toxiciteit.

4.6 VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Zwangerschap:

Remming van prostaglandine synthese 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 prostaglandine synthese remmers 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 synthese remmers 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 prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van naproxen leiden tot oligohydramniose 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 tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien naproxen wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan naproxen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramniose en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met naproxen moet worden stopgezet als er oligohydramniose of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandinesynthese remmers, waaronder dit middel, de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire

- hypertensie)
- renale disfunctie (zie hierboven)

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

- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect dat zelfs bij zeer lage doseringen kan optreden
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg

Naproxen is daarom gecontraïndiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Baringsweeën en geboorte:

Producten die naproxen bevatten zijn niet aangewezen tijdens de baringweeën en de bevalling omdat door zijn remmend effect op de prostaglandinesynthese naproxen een negatieve invloed kan hebben op de foetale circulatie en de weeën kan remmen waardoor het bloedingrisico voor zowel moeder als kind wordt verhoogd.

Borstvoeding:

Naproxen wordt in moedermelk van zogende vrouwen teruggevonden. Naproxen dient daarom niet door zogende vrouwen gebruik te worden. Zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" wat betreft vruchtbaarheid bij vrouwen.

4.7 BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN

Bijwerkingen zoals duizeligheid, draaierigheid, slaperigheid, vermoeidheid en zichtstoornissen of depressie kunnen optreden na het gebruik van naproxen. Dit kan in bepaalde gevallen gevolgen hebben voor het vermogen motorrijtuigen te besturen en/of het bedienen van gevaarlijke machines.

4.8 BIJWERKINGEN

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.

Cardiovasculair

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).

Gastro-intestinaal

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of GI bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie ook 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

ook rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

De meest gemelde overige bijwerkingen van naproxen zijn:

- pyrosis, nausea, gevoel van onwel zijn in het epigastrium of het abdomen, obstipatie
- ecchymosen, verminderd aggregatievermogen van de bloedplaatjes, verlengde bloedingstijd
- perifere oedeem, dyspnoe
- hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, oorsuizen, licht gevoel in het hoofd
- huidrupties, pruritis

Minder vaak is melding gemaakt van:

- braken, bloedverlies uit het maagdarmkanaal, ulcus pepticum
- stomatitis (zelden ulceratief), dorst, dyspepsie, diarree
- purpura
- hartkloppingen
- vertigo, troebel zien, gehoorstoornissen
- transpiratie
- gastritis

Weinig of zelden werd melding gemaakt van:

- perforatie van het maagdarmkanaal, verminderde eetlust, niet-peptische ulcera, colitis, oesofagitis, haematemesis, pancreatitis
- gevoel van droge mond, keelirritatie
- hematurie, daling van het hemoglobinegehalte en/of het hematokriet, aplastische of hemolytische anemie, trombocytopenie, granulocytopenie, agranulocytose, eosinofilie, leucopenie
- verhoogde bloeddruk, verhoogd serumcreatinine, pollakisurie, proteïnurie, glomerulaire nefritis, interstitiële nefritis, nierpapilnecrose, nefrotisch syndroom, nierinsufficiëntie
- stijging van serumtransaminasen en van alkalische fosfatase, stijging van het bilirubinegehalte, icterus, hepatitis, waarbij enkele malen met fataal verloop, hyperkaliëmie
- spierzwakte, slapeloosheid, nervositas, euforie, vermoeidheid, abnormale dromen, verminderd concentratievermogen, cognitieve disfunctie, 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 en porphyria cutanea tarda-achtige reacties en epidermolysis bullosa, epidermale necrolyse, erythema nodosum, lichen planchus, pustulaire reacties, huiduitslag met blaarvorming waaronder Stevens-Johnson-syndroom, "fixed drug eruptions"
- corneatroebeling, papillitis, retrobulbaire optische neuritis, papiloedeem
- rillingen
- oedeem (waaronder perifere oedeem)
- excitatie
- blauwe plekken
- gehoorverlies

Zeer zelden werd er melding gemaakt van:

- - tachycardie verminderde leverfunctie

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

- Irritatie
- Overgevoeligheidsreacties van de ademhalingswegen, zoals astma, verergerde astma,

- bronchospasmen of dyspnoe
- Verwarring, licht gevoel in het hoofd, retrobulbaire optische neuritis, hoofdpijn, paresthesie, verergering van de Ziekte van Parkinson, meldingen van aseptische meningitis (vooral bij patiënten met reeds bestaande auto-immuunaandoeningen zoals systemische lupus erythematoses, gemengde bindweefselziekte), met symptomen zoals een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts en desoriëntatie (zie rubriek 4.4), hallucinaties, duizeligheid, nervositeit, euforie, lage lichaamstemperatuur en slaperigheid.
- Leukopenie, neutropenie, agranulocytose, verminderde bloedplaatjesaggregatie, verlengde bloedingstijd, aplastische anemie en hemolytische anemie, verlaagde hemoglobinespiegels en/of hematocriet, granulocytopenie.
- Rhinitis, eosinofiele pneumonie
- Huid- en onderhuidaandoeningen zoals ecchymosen, purpura en transpiratie. Als fragiliteit van de huid, blaarvorming of andere symptomen optreden die kunnen wijzen op pseudoporfyrie, moet de behandeling worden gestaakt en de patiënt worden gevolgd. Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4). Fixed-drug eruption.
- Dorst.
- Onderzoeken: Verhoogde transaminasen of alkalische fosfatases, verhoogde bilirubinespiegels, verhoogd serumcreatinine, verhoogde bloeddruk.
- Myalgie
- Onvruchtbaarheid bij vrouwen

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 die bij een overdosering kunnen optreden zijn: hoofdpijn, misselijkheid, braken, pijn in de maagstreek, slaperigheid, duizeligheid, desoriëntatie, opwinding, coma, zuurbranden, tinnitus, flauwvallen, diarree, maagbloeding, convulsies (zelden), voorbijgaande veranderingen in leverfuncties, hypertrombinemie, nierfalen, apnoe en metabole acidose.

In gevallen van significante vergiftiging is acuut nierfalen en leverfalen mogelijk.

Therapeutische maatregelen

Indien nodig moet er een symptomatische behandeling worden ingesteld.

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 zuurbasestatus dient zorgvuldig gevolgd te worden in verband met het mogelijk ontstaan van een ernstige metabole acidose.

Er moet worden gezorgd voor een goede urineproductie. Verder is de behandeling ondersteunend en symptomatisch.

Hemodialyse vermindert de plasmaconcentratie van naproxen niet vanwege de hoge mate van eiwitbinding van naproxen. De nier- en leverfunctie moet nauwkeurig worden gevolgd. Patiënten moeten na inname van een mogelijk toxische hoeveelheid tenminste vier uur lang worden geobserveerd. Frequente of langdurige convulsies moeten worden behandeld met intraveneus diazepam. Andere maatregelen kunnen geïndiceerd zijn op geleide van de klinische toestand van de patiënt. Ademhalingsdepressie en coma kunnen optreden na de inname van NSAID's, maar dit komt

zelden voor.

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

Enkele patiënten kregen convulsies, maar het is niet duidelijk of deze gerelateerd waren aan naproxen. Het is niet bekend welke dosis van naproxen levensbedreigend is.

Hemodialyse vermindert de plasmaconcentratie van naproxen niet vanwege de hoge mate van eiwitbinding van naproxen. Toch kan hemodialyse aangewezen zijn bij patiënten met nierfalen die naproxen hebben ingenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN

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

ATC code: M01A E02

Naproxen heeft een ontstekingsremmend effect, zelfs bij dieren die adrenalectomie hebben ondergaan. Dat wijst erop dat de werking niet wordt gemedieerd door de hypofyse/bijnieras. Naproxen remt (evenals andere NSAID's) de prostaglandinesynthetase.

Zoals ook bij andere stoffen uit deze klasse van verbindingen het geval is, is het exacte werkingsmechanisme van de antiflogistische en andere effecten na naproxen vooralsnog onbekend.

Naproxen vermindert gedurende de eerste 3 tot 5 dagen van de menstruatie de bloeding en depijn.

5.2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN

De absorptie van naproxen vanuit het maagdarmkanaal is snel en nagenoeg volledig en geschiedt vrij snel. Naproxen is voornamelijk als onveranderd geneesmiddel in het bloed aanwezig.

De eiwitbinding van naproxen is hoger dan 99% bij normale doseringen. De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 15 uur, zodat er binnen drie dagen na de start van de therapie met een dosering van tweemaal daags een steady state kan worden bereikt. De mate van absorptie wordt niet significant beïnvloed door voedsel of door de meeste antacida.

Ongeveer 95% van de toegediende dosis wordt in urine uitgescheiden, hoofdzakelijk in de vorm van naproxen, 6-O-demethylnaproxen of geconjugeerde vormen van genoemde stoffen. In de lever wordt circa 30% van het geabsorbeerde naproxen omgezet in 6-O-demethylnaproxen.

Het metabolisme bij kinderen komt overeen met dat bij volwassenen. Door chronische alcoholische leverziekte wordt de totale plasmaconcentratie van naproxen verlaagd, maar de concentratie van vrij naproxen verhoogd. Bij ouderen is de concentratie van vrij naproxen verhoogd, hoewel de totale plasmaconcentratie onveranderd is. Ongeveer de helft van de dosis wordt binnen 24 uur in de urine uitgescheiden, en zo'n 94% wordt binnen 5 dagen hoofdzakelijk als het glucuronide in de urine uitgescheiden.

Bij toenemende doseringen 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 voor de voorschrijver relevante pre-klinische gegevens die in andere delen van deze IB-tekst niet reeds zijn beschreven.

Carcinogeniteit

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

Mutageniteit

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

Vruchtbaarheid

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

Teratogeniteit

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

Perinatale/postnatale reproductie

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel povidon (E 1201)
magnesiumstearaat (E 572)

6.2 GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID

Geen.

6.3 HOUDBAARHEID

3 jaar

6.4 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Blisterverpakking:
Bewaren beneden 25 °C
Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren

HDPE flesverpakkingen:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities
Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren

6.5 AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING

Tabletten à 250mg of 500mg in blisterverpakking (PVC/Al) van 10 stuks. Het doosje bevat 30 tabletten.

500 mg tabletten in HDPE-fles met PPCTC-sluiting en katoenen spoel: 250 en 500 stuks.

6.6 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN EN ANDERE INSTRUCTIES

Geen bijzondere vereisten

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

RVG 24058 (Naproxen Accord 250 mg Tabletten)
RVG 24059 (Naproxen Accord 500 mg Tabletten)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 1999
Datum van laatste verlenging: 24 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8; 24 juli 2024.