

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Naproxen EC Mylan 250 mg maagsapresistente tablet bevat 250 mg naproxen.  
Elke Naproxen EC Mylan 500 mg maagsapresistente tablet bevat 500 mg naproxen.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Naproxen EC Mylan 250 mg tabletten zijn witte tot bijna witte, ronde, gladde maagsapresistente tabletten. De tabletten hebben een afmeting van ongeveer 10 mm en een dikte van ongeveer 5 mm.  
Naproxen EC Mylan 500 mg tabletten zijn witte tot bijna witte capsulevormige, gladde maagsapresistente tabletten. De tabletten hebben een afmeting van ongeveer 17 x 8,5 mm en een dikte van ongeveer 6 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Naproxen EC Mylan is geïndiceerd voor gebruik bij:

- reumatoïde artritis;
- artrose;
- juveniele chronische artritis bij patiënten van 18 jaar en ouder.

Vanwege de vertraagde absorptie zijn de maagsapresistente tabletten niet geschikt voor toepassing in situaties waarbij snelle pijnstilling en antipyrese gewenst is. Derhalve zijn de maagsapresistente tabletten slechts toegestaan voor indicaties die chronische toediening vereisen.

### 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).

#### *Volwassenen*

De aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosering bedraagt 500-750 mg per dag, in twee giften met een tijdsinterval van circa 12 uur, waarbij de ochtend- en avonddosis op geleide van de overwegende symptomen dienen te worden vastgesteld, bijvoorbeeld nachtpijn en 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 EC Mylan, bij patiënten met artrose, waarbij pijn het overheersende 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 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.

#### *Ouderen en patiënten met leverfunctiestoornissen*

De laagst mogelijke effectieve dosering dient te worden toegepast.

#### *Patiënten jonger dan 18 jaar*

De veiligheid van Naproxen EC Mylan maagsapresistente tabletten bij patiënten jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld en het gebruik wordt voor deze categorie patiënten derhalve afgeraden.

#### *Patiënten met nierfunctiestoornissen*

Bij patiënten bij wie de nierdoorbloeding is gecompromitteerd, zoals bij een verminderd extracellulair volume, levercirrose, natriumrestrictie, hartfalen en reeds bestaande nieraandoening, dient de nierfunctie vóór en tijdens de therapie met naproxen te worden gecontroleerd. Ook ouderen, bij wie een verminderde nierfunctie kan worden verwacht, en patiënten die diuretica gebruiken, kunnen onder deze categorie vallen. Een verlaging van de dosering dient te worden overwogen om cumulatie van naproxen-metabolieten bij deze patiënten te voorkomen.

#### Wijze van toediening

De tabletten dienen onmiddellijk vóór de maaltijd te worden ingenomen. De tabletten moeten heel worden ingenomen, zonder ze te kauwen of fijn te maken.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Naproxen mag ook niet worden toegediend aan patiënten die na toediening van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïde ontstekingsremmende (prostaglandinesynthetaseremmende middelen) middelen een allergische reactie hebben vertoond zoals astma, rhinitis of urticaria. Ernstige anafylactische reacties zijn bij deze patiënten gerapporteerd.
- Naproxen mag niet worden toegediend aan patiënten met ulceraties van 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).

Naproxen dient voorzichtig te worden toegepast bij patiënten met een maagdarmbloeding of -ulcus in de anamnese, bij astmapatiënten en bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Bij nierinsufficiëntie dient tevens voor voldoende diurese te worden gezorgd.

#### *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 NSAID's.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik sommige NSAIDs (in het bijzonder bij hoge dosering 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 dosering (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).

In enkele gevallen is lichte perifere oedeemvorming waargenomen.

Natriumretentie bij patiënten met (vermoedelijk) gestoorde hartfunctie is niet met zekerheid uit te sluiten.

Door de ontstekingsremmende, analgetische en antipyretische werking van naproxen kunnen bepaalde symptomen van infectie worden gemaskeerd.

Bij geheel of gedeeltelijk overschakelen van een corticosteroïd op naproxen dienen de gebruikelijke voorzorgen voor het afbouwen van de corticosteroïdbehandeling in acht te worden genomen.

#### *Ouderen*

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

#### *Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie*

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAIDs gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwend symptomen of eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere 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 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 rubriek 4.5)

Patiënten die eerder last hadden 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.

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 collicitis, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

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

#### *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 gemeld in samenhang met het gebruik van NSAIDs (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 de vrouw verminderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient te worden overwogen het gebruik van naproxen te staken.

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 Mylan 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 met rekening te houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie.

#### *Dit middel bevat natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maagsapresistente 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 prostaglandinesynthetaseremmers wordt ontraden, wegens de schadelijkheid van de combinatietherapie en het ontbreken van het bewijs voor een therapeutisch voordeel.

Naproxen Mylan kan de effecten van orale anticoagulantia en heparine doen toenemen (toenemend risico op bloedingen als gevolg van remming van de plaatjesaggregatie), zie verder rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik". Met de kans op versterking van de effecten van sulfonyleureumverbindingen (orale antidiabetica) door verdringing van het plasma-eiwit dient rekening te worden gehouden.

Alleen uitzonderlijk hoge doses Naproxen Mylan zouden het vrijkomen en de overdoseringsverschijnselen van thiopental en hydantoinen 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 naproxen-methotrexaat therapie dient te worden vermeden.

Evenals dit het geval is bij andere soortgelijke middelen, is het niet uitgesloten dat het natrium-diuretisch 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 bèta-receptorblokkerende middelen verminderd worden.

Zoals ook bij andere prostaglandinesynthetaseremmende middelen kan naproxen de kans op een nierfunctiestoornis vergroten indien tegelijkertijd toegediend met ACE-remmers (Angiotensine-Convertende-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 glucuronidemetafoliet 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.

#### *Chemische wisselwerking:*

Bij het uitvoeren van bijnierschorsfunctietesten wordt aanbevolen de behandeling met Naproxennatrium Ceft 550 mg 48 uur te voren te onderbreken, daar interferentie met bepaalde reacties op 17-ketosteroiden mogelijk is. Interferentie met bepalingen van 5-hydroxy-indolazijnzuur in de urine is ook mogelijk.

Corticosteroiden: toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4)  
Anticoagulantia: NSAIDs kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4).

Plaatsjesaggregatie-remmers en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs): toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

#### *Tacrolimus*

Er is een mogelijk verhoogd risico op nefrotoxiciteit wanneer NSAID's worden gegeven met tacrolimus.

#### *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**

### *Vruchtbaarheid*

Het gebruik van naproxen kan schadelijk zijn voor de vrouwelijke vruchtbaarheid en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die problemen hebben met zwanger worden of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient het stoppen van naproxen te worden

overwogen.

#### *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 prostaglandine-syntheseremmers 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 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 gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als naproxen wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren. 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.

Tijdens 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, wat zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligo-hydroamniose (zie hierboven).

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

- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage dosering kan voorkomen;
- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

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

#### *Borstvoeding*

Naproxen wordt in de melk van zogende vrouwen teruggevonden. Naproxen Mylan dient daarom ook niet door zogende vrouwen te worden gebruikt.

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

Naproxen kan slaperigheid en duizeligheid veroorzaken en kan daardoor de rijvaardigheid en/of het vermogen tot het bedienen van machines negatief beïnvloeden.

#### **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.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen. De frequentie is vermeld volgens onderstaande classificatie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 10.000$ ), of onbekend.

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Vaak: Ecchymosen, verminderd aggregatievermogen van de bloedplaatjes, verlengde bloedingstijd

Zelden: Daling van het hemoglobinegehalte en/of het hematokriet, aplastische of hemolytische anemie, trombocytopenie, granulocytopenie, agranulocytose, eosinofilie, leukopenie

Onbekend: verhoogde bloeddruk

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

Zelden: Anafylactische reactie

#### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Zelden: Verminderde eetlust

#### **Psychische stoornissen**

Zelden: Slapeloosheid, nervositas, euforie, abnormale dromen, verminderd concentratievermogen, cognitieve dysfunctie, lichte depressie

#### **Zenuwstelselaandoeningen**

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, licht gevoel in het hoofd

Zelden: Aseptische meningitis, angioneurotisch oedeem, convulsies

#### **Oogaandoeningen**

Soms: Troebel zien

Zelden: Corneatroebeling, papillitis, retrobulbaire optische neuritis, papiloedeem

#### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Vaak: Oorsuizen

Soms: Vertigo, gehoorstoornissen

#### **Hartaandoeningen**

Soms: Hartkloppingen

Onbekend: Hartfalen

#### **Bloedvataandoeningen**

Onbekend: Vasculitis, hypertensie

#### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Vaak: Dyspnoe

Zelden: Pulmonaal oedeem, eosinofiele pneumonitis, astma

#### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Vaak: Pyrosis, nausea, gevoel van onwel zijn in het epigastrium of het abdomen, obstipatie

Soms: Braken, bloedverlies uit het maagdarmkanaal, ulcus pepticum, stomatitis (zelden ulceratief), dorst, dyspepsie, diarree

Zelden: Perforatie van het maagdarmkanaal, niet-peptische ulcera, colitis, oesofagitis, haematemesis, pancreatitis, gevoel van droge mond, keelirritatie

Onbekend: Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

### **Lever-gelaandoeningen**

Zelden: Stijging van de transaminasen of van de alkalische fosfatasen, stijging van het bilirubinegehalte, icterus, hepatitis, waarbij enkele gevallen met fataal verloop

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Vaak: Huidrupties, pruritus

Soms: Purpura

Zelden: Alopecia, urticaria, erythema multiforme, lichtgevoeligheidsreacties inclusief porphyria cutanea tarda, porphyria cutanea tarda-achtige reacties en epidermolysis bullosa, erythema nodosum, lichen planus, pustulaire reacties, "fixed-drug eruptions"

Zeer zelden: Huiduitslag met blaarvorming waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse

Onbekend: Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4).

### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Zelden: Spierzwakte

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Zelden: Pollakisurie, proteïnurie, glomerulaire nefritis, interstitiële nefritis, nierpapilnecrose, nefrotisch syndroom, nierinsufficiëntie, hematurie, verhoogd serumcreatinine, hyperkaliëmie

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak: Perifeer oedeem

Soms: Transpiratie

Zelden: Vermoeidheid, temperatuurverlaging, pyrexia

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met 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 kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

## **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, 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.  
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, ATC-code: M01AE02

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**

#### Absorptie

De absorptie na orale toediening uit het maag-darmkanaal is praktisch volledig en geschiedt vrij snel.

#### Distributie

De eiwitbinding van naproxen ligt hoger dan 99% bij normale doses.

#### Biotransformatie

30% van naproxen wordt in de lever omgezet naar 6-O-demethyl-naproxen.

#### Eliminatie

Bij toenemende dosering verloopt de urinaire excretie sneller dan op grond van lineaire processen zou kunnen worden verwacht. 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-O-demethyl-naproxen of geconjugeerde vormen van genoemde stoffen.

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

Er zijn geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polyvidon, colloïdaal siliciumdioxide, microkristallijne cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearaat, triethylcitraat, glycerylmonostearaat, methacrylzuur copolymeer, talk, titaandioxide.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. De container zorgvuldig gesloten houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft temperatuur.

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

Naproxen EC Mylan 250 en 500 mg wordt verpakt in blisterstrips (Alu/PVC/PVDC) van 30 maagsapresistente tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

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

RVG 24967 – Naproxen EC Mylan 250 mg, maagsapresistente tabletten

RVG 24968 – Naproxen EC Mylan 500 mg, maagsapresistente tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 november 1999

Datum van laatste verlenging: 29 november 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 4.8: 29 juli 2024.