

## SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NAPROXEN 250 MG

NAPROXEN 500 MG

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet: 250 mg naproxen.

Per tablet: 500 mg naproxen.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES

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

#### 4.2 DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

##### 1) Bij reumatoïde artritis, artrose en andere inflammatoire aandoeningen van het bewegingsapparaat.

De aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosering bedraagt 750 mg -375 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 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 een hoge dosering van een ander antireumatisch middel worden overgezet op naproxen,
- bij patiënten met artrose, waarbij de pijn het overheersende symptoom is.

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).

Doorgaans blijkt een onderhoudsdosering van 500 mg per dag voldoende. Desgewenst kunnen eventueel bij bepaalde gestabiliseerde gevallen doses tot 500 mg in een keer worden toegediend, waarbij eveneens het tijdstip van toediening op geleide van de overwegende symptomen dient te worden bepaald. In individuele gevallen kan het gewenst zijn de dosis tot 1000 mg per dag te verhogen.

##### 2) 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 per kg per 24 uur toedienen.

- 3) Bij post-operatieve pijn en zwelling en bij primaire dysmenorroe:  
aanvangsdosering 500 mg, daarna 250 mg om de 8 à 12 uur.
- 4) Artritis urica acuta:  
750 mg als beginosis, dan 8 uur later 500 mg, daarna 250 mg om de 8 uur tot de crisis voorbij is.

#### Wijze van gebruik

De tabletten oraal innemen, bij voorkeur tijdens of onmiddellijk na de maaltijden.

#### 4.3 CONTRA-INDICATIES

- Overgevoeligheid voor naproxen.
- Allergische reacties zoals astma.
- Ernstig hartfalen.
- Patiënten die na toediening van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmers rhinitis of urticaria hebben vertoond.
- Naproxen mag in principe niet toegediend worden aan patiënten met ulceraties van het maag-darmkanaal, gastritis congestiva of gastritis atrophica.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Derde trimester van de zwangerschap

#### 4.4 SPECIALE WAARSCHUWINGEN EN BIJZONDERE 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 onder nauwkeurig medisch toezicht te worden toegediend aan patiënten met aandoeningen van het maag-darmkanaal in de anamnese en aan patiënten met stoornissen in de bloedstolling. Bij enkele patiënten is lichte perifere oedeem-vorming 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 te worden gezorgd. In geval van verminderde nierperfusie wordt aangeraden de nierfunctie voor en tijdens de behandeling met naproxen te volgen. Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer naproxen toegediend wordt aan oudere patiënten daar er aanwijzingen zijn dat de hoeveelheid niet aan eiwit gebonden naproxen toeneemt bij deze patiënten. In verband hiermee en de mogelijke aanwezigheid van achteruitgang van de nierfunctie bij deze patiënten kan een vermindering van de dagelijkse dosering nodig zijn om verhoogde kans op bijwerkingen te vermijden. Tevens is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daar naproxen ontstekingsremmend, analgetisch en antipyretisch werkt, kunnen derhalve bepaalde infectie-symptomen gemaskeerd worden. Wanneer een corticosteroid door naproxen wordt vervangen en de substitutie geheel of gedeeltelijk plaatsvindt, dienen de gewone voorzorgsmaatregelen te worden toegepast die bij het staken van een corticosteroid-behandeling in aanmerking komen. De toepassing van naproxen wordt niet aanbevolen bij patiënten onder de leeftijd van 6 jaar.

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.

### **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's. Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat 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).

## 4.5 INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE

De combinatie van naproxen met andere prostaglandinesynthetaseremmers wordt ontraden wegens de schadelijkheid van de combinatietherapie en het ontbreken van het bewijs voor een therapeutisch voordeel. Alhoewel geen klinische relevante interactie is gerapporteerd van naproxen met warfarine, fenprocoumon of tolbutamide, blijft voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van naproxen en orale anticoagulantia of orale antidiabetica daar interacties zijn waargenomen met andere prostaglandinesynthetaseremmende, ontstekingsremmende middelen. Alleen uitzonderlijk hoge doses naproxen zouden het vrijkomen en de overdoseringsverschijnselen van thiopental en hydantoln kunnen veroorzaken. Gelijktijdige toediening van probenecide verhoogt de plasmaspiegels van naproxen en verlengt duidelijk de halveringstijd in het plasma.

Evenals dit het geval is bij andere soortgelijke middelen, is het niet uitgesloten dat het natriumdiuretisch 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 antihypertensieve effect van propranolol en andere betareceptorblokkerende middelen verminderd worden. 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.

Bij het uitvoeren van bijnierschorsfunctie-testen wordt aanbevolen de behandeling met naproxen 48 uur tevoren te onderbreken, daar interferentie met bepaalde reacties op 17-keto-

steroiden mogelijk is. Interferentie met bepalingen van 5-hydroxy-indoolazijnzuur 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 GEbruIK BIJ ZWANGERSCHAP EN HET GEVEN VAN BORSTVOEDING

#### *Zwangerschap*

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van naproxen leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag naproxen in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. 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 oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met naproxen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).

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

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

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

#### *Borstvoeding*

Naproxen gaat over in de moedermelk. Tijdens het gebruik van naproxen moet afgezien worden van het geven van borstvoeding.

### 4.7 BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES TE GEBRUIKEN

Evenals dit het geval kan zijn met soortgelijke middelen, kan naproxen slaperigheid en duizeligheid 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

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.

- 1) De meest vermelde bijwerkingen zijn:
  - pyrosis, misselijkheid, 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 overdag, oorsuizen;
  - huida erupties, pruritus.
- 2) Minder werden vermeld:
  - stomatitis (zelden ulceratief), dorst, dyspepsie, diarree;
  - purpura;
  - hartkloppingen
  - gevoel van vertigo, troebel zien, verminderd gehoorvermogen;
  - transpiratie.
- 3) Weinig of zelden werden vermeld:
  - gevoel van droge mond, keelirritatie, verminderde eetlust, braken, ulcus pepticum,
  - bloedverlies uit maag-darmkanaal, perforatie van het maagdarmkanaal, hematurie, daling van het hemoglobine-gehalte en/of het hematokriet, aplastische of hemolytische anemie, trombocytopenie, granulocytopenie.
  - verhoogde bloeddruk, pollakisurie, proteinurie, nefropatische stoornissen;
  - stijging van de transaminasen of van de alkalische fosfatasen, stijging van de bilirubine, icterus, hepatitis, waarbij enkele gevallen met fataal verloop;
  - spierzwakte, slapeloosheid, nervositas, euforie, vermoeidheid, verminderd concentratievermogen, cognitieve dysfunctie;
  - lichte depressie, angioneurotisch oedeem, temperatuurverlaging, vasculitis, anafylactische reactie, eosinofiele pneumonie;
  - alopecia, erythema multiforme, fotodermatitis, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom.
- 4) Frequentie, niet bekend:
  - Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
  - 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 rubriek4.4).

#### 4.9 OVERDOSERING

Bij massale overdosering kunnen de volgende symptomen worden waargenomen: duizeligheid, pyrosis, dyspepsie, misselijkheid, braken. Er is een geval van overdosering met een enkele dosis van 25 gram beschreven; hier werden geen levensbedreigende symptomen waargenomen. De hoogte van de dosis waarbij het leven van de mens in gevaar zou kunnen komen is niet bekend. Indien een patiënt, toevallig of opzettelijk, een grote hoeveelheid naproxen zou hebben ingenomen, moet de maag direct door irrigatie of induceren van braken gelegeerd worden. Toediening van een voldoende hoeveelheid geactiveerde kool kan de absorptie van het middel aanzienlijk verminderen. Indien de absorptie reeds plaatsgevonden heeft, dient de vereiste symptomatische behandeling te worden ingezet.

### 5 **FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### 5.1 FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN

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

#### 5.2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN

De absorptie uit het maag-darmkanaal is praktisch volledig en geschiedt vrij vlug. De eiwitbinding 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-demethylnaproxen of geconjugeerde vormen van genoemde stoffen. Bij toenemende dosering verloopt de urinaire excretie sneller dan op grond van lineaire processen zou kunnen worden verwacht.

#### 5.3 GEGEVENS UIT HET PREKLINISCH VEILIGHEIDSONDERZOEK

##### *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

Naproxen 250 mg bevat de volgende hulpstoffen:

Lactose, maïszetmeel, gelatine, glycerine, polyvidon, magnesiumstearaat

Naproxen 500 mg bevat de volgende hulpstoffen:

lactose, maïszetmeel, polyvidon, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose

#### 6.2 GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID

Niet van toepassing

#### 6.3 HOUDBAARHEID

5 jaar

6.4 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ OPSLAG

De tabletten zijn houdbaar tot de op de verpakking aangegeven datum mits bewaard in de originele verpakking en bij kamertemperatuur (15-25°C).

6.5 AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING

Polypropyleen potten met polyethyleen schroefdeksel: 50-100-250-500-1000 tabletten;  
Bulkverpakkingen: polyethyleen zakken, verpakt in kartonnen dozen;  
vanaf 10.000 stuks:  
Verpakt in strips à 10 stuks.

6.6 GEBRUIKSAANWIJZIGING / VERWERKINGSINSTRUCTIES

Niet van toepassing

**7 NAAM EN ADRES VERGUNNINGHOUDER**

**Basic Pharma Manufacturing BV**  
Burgemeester Lemmensstraat 352  
6163 JT Geleen

**8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

In het register ingeschreven onder:

RVG 57297 (Naproxen 250 mg, tabletten)

RVG 57298 (Naproxen 500 mg, tabletten)

**9 DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

**2 januari 1990**

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8 : 2 augustus 2024