

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naproxen Krka 550 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg natriumnaproxen, overeenkomend met 500 mg naproxen.

Hulpstof met bekend effect:

- natrium 2,17 mmol (50 mg) per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

De tabletten zijn ovale, licht biconvexe, aan één zijde gescoorde, blauwe filmomhulde tabletten.

Afmeting: 18 x 8 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Naproxen Krka wordt gebruikt voor:

- behandeling van milde tot matige pijn,
- symptomatische behandeling van reumatoïde artritis, osteoartritis, acute jichtaanvallen en spondylartritis ankylosans,
- verlichting van primaire symptomen van dysmenorroe,
- symptomatische behandeling van acute migrainehoofdpijn,
- symptomatische behandeling van primaire en secundaire menorrhagie geassocieerd met het inbrengen van IUD.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ongewenste effecten kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste effectieve dosis te gebruiken voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.4).

Volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder

De gebruikelijke dagelijkse dosis voor pijnverlichting varieert van 550 mg tot 1100 mg natrium naproxen. De aanbevolen startdosering is 550 mg, gevolgd door 275 mg elke 6 tot 8 uur, afhankelijk van de ernst van het proces. Bij toediening gedurende langere tijd moet de dosis worden aangepast afhankelijk van de klinische respons van de patiënt.

PI_Text039888 1	- Updated:	Page 2 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Reumatoïde artritis, osteoartritis, spondylartritis ankylosans

De aanbevolen dagelijkse dosis is 1100 mg natrium naproxen, verdeeld in een ochtend- en een avonddosis. Als alternatief kan een enkele dagelijkse dosis van 550-1100 mg natriumnaproxen in de ochtend of de avond worden ingenomen.

Acute jichtaanvallen

De aanbevolen aanvangsdosis is 825 mg natriumnaproxen, gevolgd door 275 mg natriumnaproxen om de 8 uur totdat de aanval afneemt.

Dysmenorroe

De aanbevolen startdoserings is 550 mg natriumnaproxen ingenomen als een enkele dosis, gevolgd door 275 mg natriumnaproxen om de 6-8 uur indien nodig.

Migraine hoofdpijn

De aanbevolen startdoserings is 825 mg natriumnaproxen, ingenomen als een enkele dosis bij de eerste symptomen, gevolgd door 275 mg natriumnaproxen na een half uur.

Menorragie

De aanbevolen dagelijkse dosis voor de eerste dag is 825-1375 mg natrium naproxen, verdeeld in twee doses, gevolgd door een dagelijkse dosis van 550-1100 mg natrium naproxen gedurende een maximale periode van vier dagen.

Speciale populaties

Ouderen

De dosis moet worden verlaagd bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4) en de laagste effectieve dosis moet voor de kortst mogelijke duur worden gebruikt.

Patiënten met nier- en / of leverinsufficiëntie

Bij patiënten met mild of matig nier- of leverfalen dient de dosis te worden verlaagd (zie rubriek 4.4) en moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt voor de kortst mogelijke duur.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min, omdat een accumulatie van naproxenmetabolieten is waargenomen bij patiënten met ernstig nierfalen en bij dialysepatiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

Naproxen Krka-tabletten worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt oraal toegediend.

De tabletten moeten in zijn geheel worden ingenomen met wat vloeistof en bij voorkeur tijdens of na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Voorgeschiedenis van bronchospasme, astma, rhinitis of urticaria geassocieerd met acetylsalicylzuur of andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID). Actieve of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/bloeding (twee of meer verschillende episoden van bewezen ulceratie of bloeding).

PI_Text039888 1	- Updated:	Page 3 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan eerdere NSAID-therapie.

Ernstig hartfalen.

Het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Het mag niet worden toegediend aan patiënten met colitis ulcerosa.

Het mag niet worden toegediend aan patiënten die lijden aan ernstige lever- of nierfalen.

Het mag niet worden toegediend aan patiënten die andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen gebruiken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische populatie

Naproxen Krka-tabletten worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar. Er zijn geen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van natriumnaproxen bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Gastro-intestinale effecten

Gastro-intestinale bloedingen (GI), ulceratie en perforatie.

GI-bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kan zijn, is gemeld met alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige GI-gebeurtenissen.

Het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties is hoger bij toenemende NSAID-doses bij patiënten met een voorgeschiedenis van zweren, vooral als dit gepaard gaat met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis. Combinatietherapie met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpomp-remmers) moet worden overwogen voor deze patiënten, en ook voor patiënten die gelijktijdig lage dosis aspirine nodig hebben, of andere geneesmiddelen die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI-toxiciteit, vooral bij ouderen, dienen ongewone abdominale symptomen (vooral gastro-intestinale bloeding) te melden, vooral in de beginfasen van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers of anti-plaatjesmiddelen zoals aspirine (zie rubriek 4.5).

Wanneer gastro-intestinale bloedingen of ulceraties optreden bij patiënten die Naproxen Krka krijgen, moet de behandeling worden stopgezet.

NSAID's moeten met zorg worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn), aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8 - Bijwerkingen).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

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

Klinische studies en epidemiologische gegevens duiden erop dat het gebruik van sommige NSAID's (voornamelijk bij hoge doses en langdurige behandeling) mogelijk gepaard gaat met een klein

PI_Text039888 1	- Updated:	Page 4 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld een myocardinfarct of beroerte). Hoewel gegevens suggereren dat het gebruik van naproxen (1000 mg per dag) mogelijk gepaard gaat met een lager risico, kunnen sommige risico's niet worden uitgesloten.

Dientengevolge dienen patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde coronaire hartziekte, perifere arterieziekte en/of cerebrovasculaire ziekte alleen een behandeling met Naproxen Krka te ondergaan als de arts beslist dat de baten/risicoverhouding voor de patiënt gunstig is. Dezelfde beoordeling moet worden uitgevoerd voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met bekende cardiovasculaire risicofactoren (bijv. Hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

Huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, waaronder exfoliatieve dermatitis, het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn zeer zelden gemeld in verband met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen in de loop van de therapie, het begin van de reactie treedt in de meeste gevallen op binnen de eerste maand van de behandeling. Naproxen Krka moet worden gestaakt bij het eerste optreden van huiduitslag, mucosale laesies of enig ander teken van overgevoeligheid.

Ouderen

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen op NSAID's, met name gastro-intestinale bloedingen en perforaties die fataal kunnen zijn. De klaring neemt af met de leeftijd. Daarom is het in deze patiëntengroep aangewezen om de dosis te verlagen tot de laagste limiet van het aanbevolen doseringsbereik (zie rubriek 4.2).

Anafylactische reacties

Overgevoelighedsreacties kunnen optreden bij gevoelige individuen. Anafylactische (anafylactoïde) reacties kunnen optreden bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van overgevoeligheid of blootstelling aan acetylsalicylzuur, andere NSAID's of producten waarvan de bestanddelen naproxen omvatten. Ze kunnen ook voorkomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, bronchospastische reactiviteit (bijv. Astma), rhinitis of neuspoliepen. Deze reacties kunnen levensbedreigend zijn.

Bronchospasmen kunnen optreden bij patiënten met een voorgeschiedenis van deze ziekte of bij patiënten die lijden aan astma, een allergische ziekte of overgevoeligheid voor aspirine.

Niereffecten

Gevallen van abnormale nierfunctie, nierfalen, acute interstitiële nefritis, hematurie, proteïnurie, papillaire necrose en nu en dan nefrotisch syndroom zijn gemeld in verband met het gebruik van naproxen (zie rubriek 4.8).

Zoals met andere NSAID's, moet Naproxen Krka met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierstoornissen of een voorgeschiedenis van nieraandoeningen, omdat het de synthese van prostaglandinen remt. Evenzo is voorzichtigheid geboden bij aandoeningen die een afname in bloedvolume en / of nierbloedstroming veroorzaken waarbij renale prostaglandinen de nierperfusie helpen behouden. Bij dergelijke patiënten kan de toediening van Naproxen Krka of andere NSAID's een dosisafhankelijke vermindering van de renale prostaglandinesynthese veroorzaken en zo leiden tot decompensatie of manifest nierfalen. Patiënten met een groter risico om deze reactie te ervaren zijn die met nierfalen, hypovolemie, hartfalen, leverfalen of uitputting van de zoutoplossing, evenals diuretica, angiotensineconverterende enzymremmers of angiotensine-receptorantagonisten en oudere patiënten. Over het algemeen wordt de basislijnconditie hersteld nadat Naproxen Krka is teruggetrokken. Bij dergelijke patiënten moet Naproxen Krka met grote voorzichtigheid worden gebruikt en het is raadzaam om de serumcreatinineconcentratie en / of creatinineklaring te controleren en ervoor te

PI_Text039888 1	- Updated:	Page 5 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

zorgen dat patiënten voldoende gehydrateerd zijn. De mogelijkheid om de dagelijkse dosis te verlagen moet worden beoordeeld om te voorkomen dat te veel natriumnaproxenmetabolieten accumuleren.

Naproxen Krka wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min, omdat een accumulatie van natriumnaproxenmetabolieten in hen is waargenomen.

Aangezien natriumnaproxen en zijn metabolieten grotendeels (95%) via glomerulaire filtratie in de urine worden uitgescheiden, wordt aangeraden Naproxen Krka met grote voorzichtigheid te gebruiken bij patiënten met een aanzienlijk verminderde nierfunctie. Serumcreatinine en/of creatinineklaring moeten in dergelijke gevallen worden gecontroleerd.

Hemodialyse verlaagt de concentratie van naproxen in plasma niet, vanwege de hoge mate van plasma-eiwitbinding.

Bij sommige patiënten, vooral degenen met een verminderde bloedstroom van de nieren (verminderd extracellulair volume, levercirrose, natriumvrij dieet, congestief hartfalen en reeds bestaande nieraandoeningen), moet de nierfunctie voor en tijdens de behandeling met Naproxen Krka worden beoordeeld. Deze categorie omvat oudere patiënten en patiënten die worden behandeld met diuretica bij wie een nierfunctiestoornis kan worden vermoed. In dergelijke gevallen wordt aanbevolen de dagelijkse dosis Naproxen Krka te verlagen om een overmatige ophoping van natriumnaproxenmetabolieten te voorkomen.

Levereffecten

Zoals andere NSAID's kan naproxen sommige testwaarden van de leverfunctie verhogen. Leverafwijkingen kunnen meer te wijten zijn aan overgevoeligheid dan aan een direct toxisch effect. Net als bij andere NSAID's zijn er ernstige leverreacties gemeld, waaronder geelzucht en hepatitis (sommige gevallen van hepatitis zijn fataal geweest) met natriumnaproxen. Kruisreactiviteit is ook waargenomen (zie rubriek 4.8).

Bovendien moet rekening worden gehouden met het feit dat niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen een verhoging van de leverfunctieparameters kunnen veroorzaken.

Bij patiënten met een leverziekte als gevolg van chronisch alcoholisme, en waarschijnlijk andere vormen van levercirrose, wordt aanbevolen de minimale effectieve dosis toe te dienen, aangezien in deze gevallen een afname van de totale concentratie natriumnaproxen in het plasma, gekoppeld aan een toename in de ongebonden fractie ervan is waargenomen, hoewel de rol die dit kan spelen onbekend is.

Hematologische effecten

Natriumnaproxen vermindert de aggregatie van bloedplaatjes en verlengt de bloedingstijd. Dit effect moet in gedachten worden gehouden wanneer de bloedingstijden worden bepaald.

Behandeling met natriumnaproxen vereist nauwlettend toezicht op patiënten met stollingsstoornissen of in de behandeling met hemostase-veranderende geneesmiddelen. Patiënten met een hoog risico op bloedingen of die een totale anticoagulantbehandeling ondergaan (bijv. Dicoumarolderivaten), lopen mogelijk een groter risico op bloedingen als zij gelijktijdig natriumnaproxen worden toegediend.

Antipyretische effecten

Gezien de antipyretische en ontstekingsremmende werking van naproxen, kunnen koorts en ontsteking gedeeltelijk hun diagnostisch nut verliezen.

Oculaire effecten

PI_Text039888 1	- Updated:	Page 6 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Uit de uitgevoerde onderzoeken zijn geen oftalmologische veranderingen naar voren gekomen die kunnen worden toegeschreven aan de toediening van natriumnaproxen. In zeldzame gevallen zijn ernstige oogheelkundige aandoeningen zoals papillitis, retrobulbaire neuritis en papiloedeem gemeld bij patiënten die werden behandeld met NSAID's, inclusief natriumnaproxen, hoewel er geen oorzakelijk verband is vastgesteld. Daarom moet bij oogandoeningen tijdens de behandeling met Naproxen Krka een oftalmologisch onderzoek worden uitgevoerd.

Combinatie met andere NSAID's

Het gecombineerde gebruik van Naproxen Krka en andere NSAID's wordt niet aanbevolen gezien de verhoogde risico's van het veroorzaken van ernstige bijwerkingen die verband houden met NSAID's.

De gelijktijdige toediening van Naproxen Krka met andere NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Coxibs), moet worden vermeden. Bijwerkingen kunnen worden verminderd als de laagste effectieve dosis wordt gebruikt voor de kortst mogelijke tijd om de symptomen te beheersen (zie rubriek 4.2).

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Naproxen Krka

Dit geneesmiddel bevat 50 mg natrium per tablet, overeenkomend met 2,50 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anticoagulantia

NSAID's kunnen de effecten van antistollingsmiddelen, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4).

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.

Antitrombotica en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Er is een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen bij gelijktijdige toediening van NSAID's (zie rubriek 4.4).

Corticosteroiden

Gelijktijdige toediening met NSAID's kan het risico op gastro-intestinale ulcera of bloedingen verhogen (zie rubriek 4.4).

Antacida of colestyramine

De gelijktijdige toediening van antacida of colestyramine kan de absorptie van naproxen vertragen, maar heeft geen invloed op de mate van absorptie. Gelijktijdige inname van voedsel kan de absorptie van naproxen vertragen, maar heeft geen invloed op de mate van absorptie.

Hydantoïnderivaten of sulfonyleureumderivaten

Aangezien natriumnaproxen vrijwel volledig gebonden is aan plasma-eiwitten, dient voorzichtigheid te worden betracht bij gelijktijdige toediening van hydantoïnderivaten of sulfonyleureumderivaten aangezien deze geneesmiddelen ook aan plasmaproteïnen binden. Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met naproxen en een hydantoïne, sulfonamide of sulfonyleureumderivaat dienen waar nodig te worden geobserveerd voor dosisaanpassing.

Probenecide

PI_Text039888 1	- Updated:	Page 7 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Als probenecide gelijktijdig wordt toegediend, is de biologische halfwaardetijd van natriumnaproxen verlengd en zijn de plasmaconcentraties verhoogd.

Methotrexaat

Natriumnaproxen vermindert de tubulaire secretie van methotrexaat; daarom kan methotrexaatotoxiciteit tijdens gelijktijdige toediening worden versterkt.

Furosemide

Natriumnaproxen kan het natriuretisch effect van furosemide verminderen.

Lithium

Plasmilithiumconcentraties nemen toe tijdens gelijktijdige toediening van lithium en natriumnaproxen.

Bètablokkers, ACE-remmers en angiotensine-receptorantagonisten

Naproxen kan het antihypertensieve effect van bètablokkers, ACE-remmers (angiotensine-converting enzyme) en angiotensine-receptorantagonisten (ARA's) verminderen.

Net als andere NSAID's kan natriumnaproxen het risico op nierfalen verhogen in verband met het gebruik ervan met ACE-remmers of ARA's, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van een slechte nierfunctie (zie rubriek 4).

Steroïden

Als de toediening van steroïden tijdens de behandeling met naproxen wordt verminderd of stopgezet, moet de steroïdedosis langzaam dalen en dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van bijwerkingen, waaronder nierfalen of een verergering van de symptomen van artritis.

Naproxen vermindert de aggregatie van bloedplaatjes en verlengt de bloedingstijd. Dit effect moet worden overwogen wanneer de bloedingstijd wordt bepaald.

Er wordt gesuggereerd dat de behandeling met naproxen tijdelijk moet worden gestaakt 48 uur voordat bijnierfunctietests worden uitgevoerd, omdat naproxen artefactisch interfereert met sommige onderzoeken naar 17-ketogene steroïden. Evenzo kan naproxen interfereren met sommige testen van urinair 5-hydroxyindoleacetic zuur.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en / of de embryonale / foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op een miskraam en op misvorming van het hart en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming was verhoogd van minder dan 1%, tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de duur van de behandeling. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap natriumnaproxen niet worden gegeven tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Als natrium naproxen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag worden gehouden en de behandelingsduur zo kort mogelijk.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesynthese-remmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (met voortijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie)
- nierfunctiestoornissen, die kunnen overgaan tot nierfalen met oligo-hydroamniose

PI_Text039888 1	- Updated:	Page 8 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregerend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden
- remming van samentrekkingen van de baarmoeder resulterend in uitgestelde of langdurige bevalling

Bijgevolg is natriumnaproxen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor de bevalling, omdat het vanwege het remmende effect op de prostaglandinesynthese de foetale circulatie negatief kan beïnvloeden en contracties van de baarmoeder kan remmen, waardoor het risico op een uteriene bloeding toeneemt.

Borstvoeding

Het naproxen-anion is aangetroffen in de melk van moeders die borstvoeding geven in een concentratie van ongeveer 1% van de plasmaconcentratie. Gezien de mogelijke bijwerkingen van prostaglandinemiddelen bij pasgeborenen, wordt toediening aan moeders die borstvoeding geven niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, een verminderde vruchtbaarheid van de vrouw kunnen veroorzaken door een effect op de eisprong.

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

Sommige patiënten ervaren slaperigheid, duizeligheid, duizeligheid, slapeloosheid of depressie tijdens de behandeling met dit geneesmiddel. Patiënten die deze of andere soortgelijke effecten ervaren, moeten voorzichtig zijn bij activiteiten die veel aandacht vereisen.

Het moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten van wie de beoefening aandacht vereist en die tijdens de behandeling met dit medicijn vertigo of visuele afwijkingen hebben opgemerkt.

4.8 Bijwerkingen

Ongewenste effecten die kunnen optreden tijdens de behandeling met natriumnaproxen worden ingedeeld in de volgende groepen in volgorde van frequentie:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Maag-en darmstoornissen

De meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Ontsteking, bloeding (in sommige gevallen fataal, vooral bij oudere patiënten), maagzweren, perforatie en obstructie van het bovenste of onderste maagdarmkanaal kunnen optreden (zie rubriek 4.4). Gevallen van oesofagitis, gastritis, pancreatitis, stomatitis, exacerbatie van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn zijn gemeld (zie rubriek 4.4). Er zijn ook gevallen geweest van brandend maagzuur, dyspepsie, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, obstipatie, hematemese en melaena.

Frequentie van bijwerkingen opgesomd per individuele orgaansystemen:

	Zelden	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelaandoeningen		agranulocytose, aplastische anemie, eosinofilie, hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie

PI_Text039888 1	- Updated:	Page 9 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Immuunsysteemaandoeningen		anafylactoïde reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hyperkaliëmie
Psychische stoornissen		depressie, slaapafwijkingen, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen:		duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, gevoel van duizeligheid, retrobulbaire optische neuritis, toevallen, cognitieve stoornis, concentratiestoornissen
Oogaandoeningen		zichtstoornissen, hoornvliesopaciteit, papillitis, papiloedeem
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		gehoorverlies, slechthorendheid, tinnitus, duizeligheid
Hartaandoeningen		hartkloppingen, gemelde associatie tussen hartfalen en behandeling met NSAID's, congestief hartfalen
Bloedvataandoeningen		gemeld oedeem en hypertensie geassocieerd met behandeling met NSAID's, vasculitis *
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		astma, eosinofiele pneumonie, dyspneu, longoedeem.
Lever- en galaandoeningen:	leverschade	hepatitis (sommige gevallen van hepatitis zijn fataal), geelzucht.
Huid- en onderhuidaandoeningen		ecchymose, pruritus, purpura, huiduitslag, zweten, alopecie, epidermale necrolyse, erythema multiforme, bulleuze aandoeningen (waaronder syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse), erythema nodosum, geneesmiddelgerelateerde uitslag, lichen planus, pustuleuze reactie, systemische lupus erythematosus, urticaria en lichtgevoelighedsreacties (waaronder zeldzame gevallen waarbij de huid de vorm aanneemt van porfyrie cutanea tarda [pseudoporphyria] of van epidermolysis bullosa en angioneurotisch oedeem) **
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		spierpijn, spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen		hematurie, interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, nierziekte, nierfalen, renale papillaire necrose
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		vrouwelijke onvruchtbaarheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		oedeem, dorst, pyrexie (rillingen en koorts), algemene malaise
Onderzoeken		abnormale leverfunctietestwaarden, hoog serumcreatinine

* Gegevens uit klinische onderzoeken en epidemiologische studies suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (met name in hoge doses en bij langdurige behandelingen) gepaard kan gaan met een matige toename van het risico op atherotrombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld hartinfarct of beroerte). Hoewel de gegevens suggereren dat het gebruik van naproxen (1000 mg/dag) mogelijk geassocieerd is met een lager risico, kan het risico niet worden uitgesloten.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

** Als huidfragiliteit, blaarvorming of andere symptomen die wijzen op pseudoporfyrie optreden, moet de behandeling worden opgeschort en moet de patiënt worden gecontroleerd

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van een overdosis naproxen zijn onder meer: duizeligheid, slaperigheid, epigastrische pijn, buikpijn, spijsverteringsstoornissen, misselijkheid, voorbijgaande leverfunctiestoornissen, hypoprothrombinemie, nierdisfunctie, metabole acidose, apneu, desoriëntatie en braken. Aangezien natrium naproxen snel wordt geabsorbeerd, moet worden overwogen dat hoge niveaus van naproxen in het bloed in een korte tijd kunnen worden bereikt. Sommige patiënten hebben epileptische aanvallen gehad, maar de relatie die dit kan hebben met het geneesmiddel is niet bekend.

Gastro-intestinale bloeding kan optreden. Hypertensie, acuut nierfalen, ademdepressie of coma kunnen optreden na inname van NSAID's, maar dit is zeldzaam.

Anafylactische reacties met therapeutische inname van NSAID's zijn gemeld en kunnen optreden na een overdosis.

Behandeling

De symptomen van de patiënt moeten worden behandeld en ondersteuningsmaatregelen moeten worden geïmplementeerd na een overdosis met NSAID's. Er zijn geen specifieke antidota. Preventie om een grotere absorptie te vermijden (bijvoorbeeld geactiveerde kool) kan geïndiceerd zijn bij patiënten die worden verzorgd binnen 4 uur na inname met symptomen of na een significante overdosis. Geforceerde diurese, alkalinisatie van urine, hemodialyse en hemoperfusie zijn mogelijk niet bruikbaar vanwege de hoge eiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en antireumatische producten, niet-steroiden, propionzuurderivaten, ATC-code: M01AE02.

Werkingsmechanisme

Natriumnaproxen is een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) met pijnstillende, ontstekingsremmende en koortswerende werking. Natriumnaproxen is een propionzuurderivaat dat chemisch verwant is aan de arylazijnzuurgroep. Natriumnaproxen is een witte tot geelachtig witte kristallijne vaste stof die gemakkelijk oplosbaar is in water bij een neutrale pH.

PI_Text039888 1	- Updated:	Page 11 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Het ontstekingsremmende effect is bevestigd, zelfs bij dieren die adrenalectomie ondergaan, wat aangeeft dat de werking niet wordt gemedieerd via de hypofyse-bijnieras.

Net als andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen remt naproxen prostaglandinesynthetase, hoewel het precieze mechanisme van ontstekingsremmende werking onbekend is voor dit type product.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Natriumnaproxen is gemakkelijk oplosbaar in water. Het wordt praktisch volledig opgenomen. Absorptie vindt plaats in het maagdarmkanaal en maximale plasmaspiegels worden bereikt na 1-2 uur. Gelijktijdige inname van voedsel kan de absorptie van naproxen vertragen, maar heeft geen invloed op de mate van absorptie.

Distributie

Naproxen heeft een distributievolume van 0,16 l/kg en bindt op therapeutische niveaus aan serumalbumine met een snelheid van meer dan 99%. In doses van meer dan 500 mg/dag gaat proportionaliteit verloren als gevolg van een toename in klaring veroorzaakt door verzadiging van eiwitbinding in hoge doses. De concentratie van niet-gebonden naproxen blijft echter toenemen in verhouding tot de dosis.

Een toestand van evenwicht wordt bereikt na 3-4 dagen.

Naproxen penetreert de synoviale vloeistof, passeert de placenta en is detecteerbaar in de melk van moeders die borstvoeding geven in een concentratie van ongeveer 1% van de plasmaconcentratie.

Biotransformatie

Naproxen wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever tot 6-O-desmethylnaproxen.

Eliminatie

Ongeveer 95% van de dosis natriumnaproxen wordt onveranderd met de urine uitgescheiden (<1%), als 6-O-desmethylnaproxen (<1%) of de conjugaten ervan (66% -92%). De snelheid van uitscheiding van de metabolieten en conjugaten komt vrijwel volledig overeen met de snelheid waarmee het geneesmiddel uit het plasma verdwijnt. Slechts 3% of minder wordt uitgescheiden in de ontlasting. De klaring van Naproxen is ongeveer 0,13 ml/min/kg. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 14 uur, ongeacht de chemische vorm of formulering.

Farmacokinetiek in speciale situaties:

Nierfalen

Aangezien naproxen en zijn metabolieten grotendeels worden geëlimineerd door de nieren, kan accumulatie optreden in geval van nierfalen. De eliminatie van naproxen is verminderd bij patiënten met ernstig nierfalen. Bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring <10 ml/min) is er meer naproxenklaring dan geschat, alleen gebaseerd op de mate van nierdisfunctie.

Kinderen

Het farmacokinetische profiel van naproxen bij kinderen in de leeftijd van 5-16 jaar is vergelijkbaar met dat van volwassenen, zelfs als de klaring bij kinderen groter is. Er zijn geen onderzoeken naar de farmacokinetiek van naproxen uitgevoerd bij kinderen jonger dan 5 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

PI_Text039888 1	- Updated:	Page 12 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bij dieren heeft de toediening van een prostaglandinesynthaseremmer een toename van pre- en postimplantatieverliezen en embryofoetale mortaliteit aangetoond. Bovendien is een toename in de incidentie van verschillende misvormingen, inclusief cardiovasculaire misvormingen, gemeld bij dieren die een prostaglandinesynthaseremmer ontvingen tijdens de organogenese-periode.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

povidon K30
cellulose, microkristallijn
talk
magnesiumstearaat

Filmomhulling

hypromellose
titaandioxide (E171)
macrogol 8000
indigo carmine (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (Al-folie, PVC-folie): 10 x 1, 16 x 1, 30 x 1, 40 x 1 en 60 x 1 filmomhulde tablet in een doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

BE525475

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/02/2018

Datum van laatste verlenging: 18/06/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST