

## SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naproxen Sandoz 500 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Naproxen Sandoz 500 mg bevat 500 mg naproxen.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 133,0 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Gele, licht gevlekte, biconvexe, langwerpige, deelbare tablet.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

De niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAI) vormen slechts een symptomatische behandeling of een therapeutische oppuntstelling bij de meeste indicaties aangezien de exacte etiologie van vele inflammatoire gewrichtsaandoeningen onbekend blijft.

Indien de oorzaak van het inflammatoir verschijnsel gekend is, is het uiteraard raadzaam de behandeling stop te zetten.

In hoofdzaak anti-inflammatoire indicaties:

- primair chronisch reuma (of reumatoïde artritis);
- juveniele reumatoïde artritis;
- spondylartritis ankylopoetica;
- acute inflammatoire opstoten van artrose;
- bursitis, tendinitis, synovitis, tenosynovitis.

Indicaties waarbij hoofdzakelijk een analgetisch effect beoogd wordt:

- inflammatoire en pijnlijke toestanden na trauma of chirurgie.

#### 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 symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

Het pijnstillende effect van naproxen treedt in 1 uur na inname.

Naproxen Sandoz mag toegediend worden met een maaltijd en/of antacida en een groot glas water.

De dosering dient verlaagd te worden bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie of bij ouderen. Bij patiënten met een baselinede creatinineklaring < 20 ml/minuut werd een accumulatie waargenomen van de naproxenmetabolieten. Daarom is Naproxen Sandoz niet aanbevolen bij deze patiënten.

### ***Dosering***

#### **a) Volwassenen:**

De gebruikelijke dosis bedraagt 500 tot 1000 mg per dag. Enkele voorbeeldschema's.

Bij chronische inflammatoire reuma volstaat een gemoduleerde, tweemaal daagse toediening afhankelijk van de symptomatologie. De startdosis bedraagt 750 tot 1000 mg per dag, vervolgens kan afhankelijk van de toestand van de patiënt de dosis verlaagd worden tot 500 mg per dag. Indien de patiënt het verdraagt, mogen deze doses in 1 gift toegediend worden.

Bij acute inflammatoire opstoten van artrose dient de behandeling van korte duur te zijn.

#### **Bursitis, tendinitis, synovitis, tenosynovitis, heilkunde en traumatologie**

Een startdosis van 500 mg, vervolgens 250 mg 3 maal per dag.

#### **b) Pediatrische patiënten:**

De veiligheid en de doeltreffendheid bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet aangetoond.

Bij kinderen wordt de dosering bepaald volgens hetzelfde indicatieschema als bij volwassenen wat betreft de ernst en de verdeling van de giften, maar de kwantitatieve norm dient als volgt aangepast te worden: 10 mg/kg/24u.

In het algemeen wordt naproxen niet toegediend aan kinderen jonger dan 6 jaar.

## **4.3 Contra-indicaties**

Patiënten die overgevoelig zijn voor naproxen of natriumnaproxen, en patiënten die ooit een allergische reactie zoals urticaria, rhinitis, astma-aanval of neuspoliepen hebben vertoond bij inname van acetylsalicylzuur of een ander NSAID, mogen geen naproxen nemen aangezien deze reacties fataal kunnen zijn. Bij dergelijke patiënten werden ernstige anafylactische reacties op naproxen gerapporteerd.

Natriumnaproxen is ook gecontra-indiceerd bij patiënten:

- die overgevoelig zijn voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min,
- met gastro-intestinale perforaties of bloedingen of een voorgeschiedenis daarvan door vroeger gebruik van NSAID,
- een ulcus of bloeding van het spijsverteringsstelsel of een voorgeschiedenis daarvan (minstens 2 bewezen episoden van bloeding of ulceratie),
- een congestieve of atrofische gastritis,
- met een ernstige hartinsufficiëntie.
- bij kinderen jonger dan 2 jaar omdat de veiligheid binnen deze leeftijdscategorie niet aangetoond is.
- bij zwangere vrouwen, in het bijzonder tijdens het derde trimester van de zwangerschap omwille van het risico van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Naproxen Sandoz mag niet samen met NSAID worden gebruikt, met inbegrip van selectieve COX 2-remmers.

De ontwikkeling van bijwerkingen kan tot een minimum worden beperkt door de minimale effectieve dosis aan te wenden gedurende de kortst mogelijke duur om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

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

Met alle NSAI, met inbegrip van Naproxen Sandoz, zijn er meldingen geweest van gastro-intestinale bloedingen, ulceraties en perforaties die fataal kunnen zijn. Die symptomen kunnen op elk moment van de behandeling optreden, met of zonder waarschuwingstekens of ernstige gastro-intestinale bijwerkingen in de voorgeschiedenis. De studies tot dusver hebben niet kunnen aantonen dat bepaalde patiënten geen risico lopen op de ontwikkeling van een ulcus of bloeding van het maag-darmkanaal.

Oudere mensen vertonen vaker bijwerkingen met NSAI, vooral gastro-intestinale perforaties en bloedingen die fataal kunnen zijn. Verzwakte patiënten lijken de ulcera en de bloedingen minder goed te verdragen dan de andere patiënten. De meeste fatale gastro-intestinale verwickelingen van NSAI deden zich voor in die patiëntenpopulatie. Het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties is het grootst bij verhoging van de dosis van NSAI, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral als die werden gecompliceerd met bloedingen en perforaties (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Die patiënten moeten de behandeling met een zo laag mogelijke dosis starten. Bij die patiënten moet worden overwogen om de behandeling te combineren met beschermende middelen (zoals misoprostol, protonpompremmers), evenals bij patiënten die ook een lage dosis acetylsalicylzuur nodig hebben of andere producten die het risico op gastro-intestinale problemen kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van NSAI aan patiënten met een voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bijwerkingen en met name ouderen moeten elk ongewoon gastro-intestinaal symptoom melden (vooral gastro-intestinale bloedingen), vooral in de eerste stadia van de behandeling. Als een patiënt die Naproxen Sandoz inneemt, een gastrointestinale perforatie of bloeding vertoont, moet de behandeling worden stopgezet.

Bij patiënten met antecedenten van maag-darmlijden moet Naproxen Sandoz onder nauwgezet toezicht worden toegediend. Open studies bij patiënten met reumatoïde artritis en een ernstige maag-darmdysfunctie en/of die andere frequent gebruikte NSAI niet verdroegen, hebben uitgewezen dat Naproxen Sandoz doorgaans goed wordt verdragen.

In klinische studies was het aantal patiënten dat gastro-intestinale symptomen ontwikkelde met Naproxen Sandoz lager dan met andere vormen van naproxen. Het aantal patiënten dat de studie vroegtijdig verliet wegens gastrointestinale bijwerkingen, was lager met Naproxen Sandoz.

Zoals met andere NSAI kunnen de incidentie en de ernst van de maagdarmverwickelingen toenemen met de dosis en de duur van behandeling met Naproxen Sandoz.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen die het risico op ulceraties of bloedingen kunnen verhogen, zoals corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of plaatjesremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

### **Voorzorgen bij ouderen**

Oudere personen vertonen vaker bijwerkingen met NSAI, vooral gastrointestinale perforaties en bloedingen die fataal kunnen zijn. Bij ouderen is de klaring verminderd. Het verdient aanbeveling om een gamma met een lagere dosis te gebruiken (zie rubriek 4.2).

### **Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)**

Na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van exfoliatieve dermatitis, 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 Naproxen Sandoz (zie rubriek 4.8). Het risico lijkt hoger in het begin van de behandeling, de reacties treden meestal op in de loop van de eerste behandelingsmaand. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met Naproxen Sandoz onmiddellijk worden stopgezet. Als de patiënt exfoliatieve dermatitis, SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld bij het gebruik van Naproxen Sandoz, mag de behandeling daarmee niet opnieuw worden gestart en moet deze permanent worden stopgezet.

### **Anafylactische (anafylactoïde) reacties**

Overgevoelighedsreacties kunnen optreden bij gevoelige personen. Anafylactische (anafylactoïde) reacties kunnen optreden bij patiënten met of zonder antecedenten van overgevoeligheid of bij toediening van aspirine, andere NSAï of producten die naproxen bevatten. Dergelijke reacties kunnen ook optreden bij patiënten met antecedenten van Quincke-oedeem, bronchospastische reactiviteit (bijv. astma), rinitis en neuspoliepen. Anafylactoïde reacties, evenals anafylaxie, kunnen fataal aflopen.

Een bronchospasme kan worden uitgelokt bij patiënten met of met antecedenten van astma of een allergische aandoening of overgevoeligheid voor aspirine.

### **Effecten op de nieren**

Gevalen van verminderde nierfunctie, nierinsufficiëntie, acute interstitiële nefritis, hematurie, proteïnurie, renale papilnecrose en af en toe nefrotisch syndroom werden beschreven met Naproxen Sandoz.

Net zoals met andere NSAï is dus voorzichtigheid geboden bij gebruik van Naproxen Sandoz bij patiënten met een verminderde nierfunctie of antecedenten van nierlijden: naproxen remt immers de prostaglandinesynthese. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderd bloedvolume en/of verminderde doorbloeding van de nieren: de renale prostaglandines houden immers de nierdoorbloeding op peil. Bij die patiënten kan toediening van Naproxen Sandoz of andere NSAï de vorming van renale prostaglandines op dosisafhankelijke wijze verminderen, wat kan leiden tot acute nierdecompensatie of -insufficiëntie. Het hoogste risico lopen patiënten met een verminderde nierfunctie, hypovolemie, hartinsufficiëntie, leverfunctiestoornissen, zoutdepletie, patiënten die diuretica ACE-inhibitoren of angiotensine-II-receptorantagonisten nemen, en bejaarden. Doorgaans zal de toestand van vóór de behandeling zich herstellen na stopzetting van de behandeling met Naproxen Sandoz. Bij dergelijke patiënten is dus grote voorzichtigheid geboden en wordt aanbevolen het serumcreatininegehalte en/of de creatinineklaring te monitoren bij toediening van Naproxen Sandoz. Eventueel kan de dagdosis worden verlaagd om het risico op overmatige accumulatie van metabolieten van naproxen bij deze patiënten te beperken.

Het gebruik van Naproxen Sandoz wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, aangezien de metabolieten van naproxen zich bij dergelijke patiënten ophopen.

Hemodialyse vermindert de plasmaconcentratie van naproxen niet gezien de hoge plasma-eiwitbinding.

### **Effecten op de lever**

Zoals met andere NSAï kunnen afwijkingen van één of meer leverfunctieproeven optreden. Die afwijkingen kunnen het gevolg zijn van een overgevoeligheid eerder dan van rechtstreekse toxiciteit. Ernstige leverreacties zoals geelzucht en hepatitis (enkele gevallen van fatale hepatitis) werden gerapporteerd met dit geneesmiddel en met andere NSAï. Kruisreactiviteit werd gerapporteerd.

## **Hematologie**

Naproxen vermindert de plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Daarmee moet rekening worden gehouden bij de meting van de bloedingstijd. Patiënten met stollingsstoornissen en patiënten die een behandeling krijgen die interfereert met de hemostase, moeten aandachtig worden gevolgd bij toediening van Naproxen Sandoz. Patiënten met een verhoogd risico op bloedingen en patiënten die worden behandeld met anticoagulantia (bijv. dicoumarolderivaten) kunnen een hoger risico lopen op bloedingen als tevens Naproxen Sandoz wordt toegediend.

## **Antipyretische effecten**

De antipyretische en anti-inflammatoire werking van naproxen kunnen de koorts en de ontstekingsverschijnselen verminderen, waardoor deze hun diagnostische waarde verliezen.

## **Steroïden**

Als de dosis steroïden wordt verlaagd of als de steroïden tijdens de behandeling worden stopgezet, dient dat traag te gebeuren. De patiënten moeten dan ook van dichtbij worden gevolgd om eventuele bijwerkingen, waaronder tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie of verergering van de symptomen van artritis, op te sporen.

## **Effecten op de ogen**

In de studies werden geen oogafwijkingen waargenomen die konden worden toegeschreven aan toediening van Naproxen Sandoz. In zeldzame gevallen werden afwijkingen zoals papillitis, retrobulbaire neuritis optica en papiloedeem gerapporteerd bij patiënten die NSAI gebruikten, waaronder Naproxen Sandoz, maar een oorzakelijk verband kon niet worden aangetoond. Bijgevolg moeten patiënten die gezichtsstoornissen ontwikkelen tijdens behandeling met Naproxen Sandoz, een oogonderzoek ondergaan.

## **Ophoping van vocht/zout bij cardiovasculaire aandoeningen en perifeer oedeem**

In de metabole studies werd geen natriumretentie gerapporteerd, maar het zou toch kunnen dat patiënten met een verminderde hartfunctie een hoger risico lopen bij inname van Naproxen Sandoz. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartinsufficiëntie, aangezien melding is gemaakt van vochtophoping en oedeem met NSAI.

Bij sommige patiënten die Naproxen Sandoz of andere NSAI innamen, werd perifeer oedeem gezien.

## **Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten**

Patiënten met antecedenten van hypertensie en/of hartinsufficiëntie moeten goed worden gevolgd aangezien er gevallen zijn geweest van zout- en vochtretentie en oedeem bij de behandeling met NSAI. Uit klinische studies en epidemiologische gegevens is gebleken dat het gebruik van coxibs en bepaalde NSAI (vooral als ze langdurig en in een hoge dosis worden gebruikt) gepaard kan gaan met een lichte verhoging van het risico op arteriële trombose (zoals myocardinfarct of cerebrovasculair accident). Hoewel de gegevens erop wijzen dat het risico minder groot is voor naproxen (1000 mg per dag), kan het risico niet volledig worden uitgesloten.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, ischemisch hartlijden, perifeer arterieel lijden en/of antecedenten van cerebrovasculaire accident mogen pas na een zorgvuldig onderzoek met naproxen worden behandeld. Voorzichtigheid is ook geboden voor een langetermijnbehandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes of roken).

## **Voorzorgen i.v.m. de vruchtbaarheid**

Zoals elke inhibitor van de cyclooxygenase/prostaglandine-synthese kan naproxen de vruchtbaarheid

verminderen en is niet aangewezen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger worden of bij wie naar de oorzaken van onvruchtbaarheid gezocht wordt, dient men het stopzetten van Naproxen Sandoz te overwegen.

### **Combinatie met andere NSAI**

Combinatie van Naproxen Sandoz met andere NSAI wordt niet aanbevolen gezien het cumulatieve risico op ernstige bijwerkingen veroorzaakt door NSAI.

### **Naproxen Sandoz bevat lactose**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Sommige antacida activeren de absorptie van naproxen (natriumbicarbonaat, aluminiumhydroxide met magnesium); andere verminderen de absorptie lichtjes (magnesiumcarbonaat) of meer uitgesproken (magnesiumoxide en aluminiumhydroxide). Die fenomenen blijken echter globaal genomen klinisch weinig significant te zijn.

Gelijktijdige toediening van cholestyramine kan de absorptie van naproxen vertragen, maar de totale absorptie verandert niet.

De inname van voedsel kan de absorptie van naproxen vertragen, maar de totale absorptie verandert niet.

Gelijktijdige toediening van naproxen en andere NSAI, met inbegrip van salicylaten en pyrazolderivaten, verhoogt het risico op gastro-intestinale stoornissen en dient dan ook te worden vermeden.

Naproxen bindt zich sterk aan albumine in het plasma. Theoretisch kan naproxen dus interacties aangaan met andere geneesmiddelen die aan albumine worden gebonden, zoals coumarine-anticoagulantia, sulfonylureumderivaten, hydantoïnes, andere NSAI en aspirine. Bij gelijktijdige toediening van Naproxen Sandoz en een hydantoïne, een sulfonamide of een sulfonylureumderivaat moet de dosis dan ook, zo nodig, worden aangepast.

In klinische studies met naproxen en coumarine-anticoagulantia werd geen significante interactie waargenomen. NSAI kunnen echter de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken. Naproxen remt de plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Daarmee moet rekening worden gehouden bij de meting van de bloedingstijd.

NSAI remmen de plaatjesaggregatie en verlengen de bloedingstijd. De combinatie van naproxen met anticoagulantia en ticlopidine verhoogt dan ook het risico op bloedingen, vooral bij letsels van het maag-darmslijmvlies. Het protrombinegehalte moet regelmatig worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van probenecid. Die combinatie kan de plasmaconcentratie en de halfwaardetijd van naproxen immers verhogen.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van methotrexaat. Naproxen en andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese inhiberen, verminderen immers de klaring van methotrexaat en kunnen dus de toxiciteit ervan verhogen.

Zoals voor de ACEI, kan de gelijktijdige toediening van een angiotensine-II-receptorantagonist en een NSAI het risico op aantasting van de nierfunctie, acute nierinsufficiëntie en toename van de kaliumspiegel in het bloed inbegrepen, doen toenemen, in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie. In het bijzonder bij bejaarden moet deze combinatie met de nodige omzichtigheid toegediend worden (zie rubriek 4.4).

Naproxen Sandoz kan het bloeddrukverlagend effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten verminderen. De gelijktijdige toediening van een NSAï en een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist en een NSAï kan het risico op aantasting van de nierfunctie doen toenemen, in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie.

Soms werd een zekere inhibitie van de werking van lisdiuretica zoals furosemide of van diuretica die inwerken op de distale tubulus, zoals spironolacton, waargenomen.

Een matige vermindering van de bloeddrukverlagende werking van bètablokkers kan voorkomen.

Controle van de bloeddruk is aangewezen om die interactie uit te sluiten.

In vitro studies wijzen op een interferentie met het metabolisme van zidovudine, waardoor de plasmaconcentraties van zidovudine stijgen. Daarom moet worden overwogen de dosis van zidovudine te verlagen.

Naproxen vermindert de renale klaring van lithium, waardoor de plasmaconcentraties van lithium kunnen stijgen.

Gesuggereerd werd Naproxen Sandoz tijdelijk stop te zetten 48 uur vóór het testen van de bijnierfunctie, omdat naproxen artificieel kan interfereren met bepaalde tests van de 17-ketosteroiden. Naproxen Sandoz kan ook interfereren met de dosering van 5-hydroxy-indolazijnzuur (5HIAA) in de urine.

Gelijktijdige toediening van corticosteroiden verhoogt het risico op gastro-intestinale letsels door NSAï.

De nefrotoxiciteit van ciclosporine wordt versterkt.

NSAï kunnen eventueel het hartbeschermende effect van acetylsalicylzuur tegenwerken.

Het risico op gastro-intestinale bloedingen neemt toe (zie rubriek 4.4) als NSAï samen worden toegediend met plaatjesremmers of selectieve serotonineheropnameremmers.

### **Acetylsalicylzuur**

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Zoals de andere NSAï vertraagt naproxen het jongen bij dieren.

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, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling.

In het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag naproxen daarom 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 ductus arteriosusconstrictie uit te voeren. De behandeling met naproxen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosusconstrictie 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).

### **Arbeid en bevalling**

Het gebruik van producten op basis van naproxen wordt niet aanbevolen tijdens de arbeid en de bevalling. Naproxen inhibeert immers de prostaglandinesynthese en kan bijgevolg een negatieve weerslag hebben op de bloedsomloop van de foetus en de baarmoedercontracties inhiberen, wat het risico op baarmoederbloeding verhoogt.

### **Borstvoeding**

Het anion naproxen wordt in de moedermelk teruggevonden in een concentratie van ongeveer 1% van de plasmaconcentratie. Gezien de mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen die de prostaglandines inhiberen op pasgeborenen, wordt het gebruik van naproxen niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

Sommige patiënten klagen over slaperigheid, duizeligheid, vertigo, slapeloosheid of depressie bij gebruik van Naproxen Sandoz. Als patiënten dergelijke of andere bijwerkingen vertonen, moeten ze voorzichtig zijn bij het uitvoeren van activiteiten waarvoor waakzaamheid vereist is.

## **4.8 Bijwerkingen**

De frequentste bijwerkingen van Naproxen Sandoz zijn:

*Maagdarmstelselaandoeningen:* buikpijn, constipatie, diarree, dyspepsie, brandend gevoel in de maag, nausea.

*Zenuwstelselaandoeningen:* duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, syncope.

*Oogaandoeningen:* gezichtsstoornissen.

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:* gehoorsstoornissen, oorsuizen, vertigo.

*Hartaandoeningen:* palpitaties.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* dyspneu

*Huid- en onderhuidaandoeningen:* ecchymosen, jeuk (pruritis), purpura, huiduitslag, zweten.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* oedeem, dorstgevoel.

Andere bijwerkingen zijn:

*Maagdarmstelselaandoeningen:* ulceraties, bloedingen en/of perforatie (soms fataal, vooral bij ouderen), verstopping van het bovenste en onderste maagdarmkanaal, inflammatie (zie rubriek 4.4). Oesofagitis gastritis, pancreatitis, stomatitis, verergering van colitis ulcerosa en van de ziekte van Crohn, braken, flatulentie, melaena, hematemese.

*Infecties en parasitaire aandoeningen:* meningitis met helder vocht

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen:* agranulocytose, medullaire aplasie, eosinofilie, hemolytische anemie, leukopenie, trombopenie.

*Immuunsysteemaandoeningen:* anafylactoïde reacties

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* hyperkaliëmie

*Psychische stoornissen:* depressie, abnormale dromen, insomnia.

*Zenuwstelselaandoeningen:* retrobulbaire neuritis optica, convulsies, cognitieve functiestoornissen, concentratiestoornissen.

*Oogaandoeningen:* opaciteit van de cornea, papillitis en papiloedeem.

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:* gehoorverlies

*Hartaandoeningen:* hartinsufficiëntie werd gemeld in combinatie met NSAï, congestief hartfalen.

*Bloedvataandoeningen:* vasculitis, oedeem, hypertensie en hartinsufficiëntie werden gemeld in combinatie met NSAï. Uit klinische studies en epidemiologische gegevens blijkt dat het gebruik van bepaalde NSAï (vooral als ze langdurig en in een hoge dosering worden gebruikt) het risico op arteriële trombose (zoals myocardinfarct en cerebrovasculair accident) licht kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* longoedeem, astma, eosinofiele pneumonie.

*Lever- en galaandoeningen:* hepatitis (enkele gevallen waren fataal), geelzucht.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:* haaruitval, necrolyse van de epidermis, toxische epidermale necrolyse (TEN – zeer zelden), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS – frequentie niet bekend) (zie rubriek 4.4), polymorf erytheem, bulleuze reacties met inbegrip van het syndroom van Stevens-Johnson, nodulair erytheem, geneesmiddelenuitslag, fixed-drug eruption (frequentie niet bekend), lichen planus, pustels, lupus erythematosus disseminatus, urticaria, fotosensibilisatie, met zeldzame gevallen die lijken op tardieve cutane porfyrie (pseudoporfyrie) of eenvoudige bulleuze epidermolysis en Quincke-oedeem. Bij overgevoeligheid van de huid, blaarvorming of andere symptomen die suggestief zijn voor pseudoporfyrie moet de behandeling worden stopgezet en moet de patiënt worden geobserveerd.

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:* myalgie, spierzwakte.

*Nier- en urinewegaandoeningen:* hematurie, interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, nierziekte, nierinsufficiëntie, renale papilnecrose.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:* onvruchtbaarheid.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* pyrexie (rillingen en koorts), malaise.

*Onderzoeken:* abnormale leverfunctietests, stijging van het serumcreatinine.

#### 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen en tekens

Een significante overdosis van naproxen kan duizeligheid, slaperigheid, epigastrische pijn, last in de buik,

indigestie, nausea, tijdelijke leverfunctiestoornissen, hypoprotrombinemie, nierdysfunctie, metabole acidose, apnee, desoriëntatie of braken teweegbrengen. In zeldzame gevallen werden convulsies gerapporteerd, maar het is niet bekend of die al dan niet te wijten waren aan naproxen.

Gastro-intestinale bloedingen kunnen optreden. In zeldzame gevallen kan ook hypertensie, acute nierinsufficiëntie, ademhalingsdepressie en coma optreden na inname van NSAï.

Er zijn gevallen gemeld van anafylactoïde reacties na therapeutisch gebruik van NSAï. Dergelijke gevallen kunnen ook optreden na een overdosering.

### **Behandeling**

Na een overdosis met NSAï moeten patiënten een symptomatische en ondersteunende behandeling krijgen. Er bestaat geen specifiek antidotum. Bij patiënten die binnen 4 uur na de ingestie worden gezien en die symptomen hebben, en bij een sterke overdosering kan het nuttig zijn om de absorptie tegen te gaan (bijv. met actieve kool). Geforceerde diurese, alkalisatie van de urine, hemodialyse of hemoperfusie zijn waarschijnlijk niet erg nuttig gezien de hoge graad van plasma-eiwitbinding.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie:

Naproxen of (+)-(methoxy-6-naftyl-2)2-propionzuur is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel. Het is ook een antipyreticum en een analgeticum. Naproxen behoort tot de klasse van de propionzuurderivaten.

ATC-code: M01AE02

Het inhibeert het cyclo-oxygenase, het enzym dat arachidonzuur omzet in bepaalde prostaglandines, dit zijn stoffen die een rol spelen bij het ontstaan van ontstekingsverschijnselen, pijn en koorts.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De intestinale resorptie is snel en vrijwel volledig. Ze wordt ook licht gewijzigd door bepaalde geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Het maximale serumgehalte wordt bereikt 2 uur na inname van een eenmalige dosis. De halveringstijd van naproxen bedraagt 12 tot 15 uur. Uit therapeutisch oogpunt zijn de serumspiegels dosisafhankelijk.

Bij gebruikelijke doses bindt naproxen zich voor meer dan 99% aan de plasma-eiwitten. Het molecuul verspreidt zich goed in de weefsels, in het bijzonder synoviaal waar het zich langer handhaaft. Dit geldt ook voor de inflammatoire exsudaten.

Naproxen wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd. In de urine wordt glucoconjugatie (ongeveer 80%) gevonden waarvan ongeveer een vierde (22%) gevormd wordt door het weinig werkzame kataboliet 6-0-desmethylnaproxen. Ongeveer 10% van de naproxen wordt onveranderd uitgescheiden. De uitscheiding gebeurt hoofdzakelijk via de nieren. Slechts 0,1 tot 3% van het product wordt in de feces teruggevonden. Waarschijnlijk is een actieve tubulaire klaring geïmpliceerd. De absorptiesnelheid wordt waarschijnlijk vertraagd door de gelijktijdige inname van voedsel.

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

Geen gegevens bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Geel ijzeroxide  
Hydroxypropylcellulose  
Crospovidon  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

60 maanden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/Alu blisterverpakking.  
Dozen van 30, 60 tabletten.

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

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

BE273883

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juli 2005

Datum van laatste verlenging: 18 november 2011

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

Datum van goedkeuring: 09/2024