1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ALEVE 220 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat 220 mg natriumnaproxen, overeenkomend met 200 mg naproxen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten, ovaal en blauw.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling op korte termijn van koorts en pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De ontwikkeling van bijwerkingen kan worden beperkt door de minimale effectieve dosis te gebruiken en de behandelingsduur te beperken tot de tijd die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4 : "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Een dagelijkse dosis (24 uur) van 800 mg naproxen equivalent (gelijk aan 880 mg natriumnaproxen) mag niet worden overschreden.

Volwassenen:
- 1 tablet om de 8 tot 12 uur zolang de symptomen aanhouden
- een aanvangsdosis van 2 tabletten kan een betere verlichting geven bij bepaalde personen.
  Indien nodig, nog 1 tablet innemen 12 uur later

Bejaarden:
Niet meer dan 2 tabletten per dag, tenzij de dokter anders voorschrijft.

Kinderen:
Dit geneesmiddel niet toedienen aan kinderen jonger dan 12 jaar, tenzij onder nauwlettend toezicht van de dokter.

Bij ernstige nier-, lever- of hartfunctiestoornissen
Bij patiënten met ernstige nier-, lever- of hartstoornissen, kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn.

Aleve mag slechts 10 opeenvolgende dagen worden ingenomen, tenzij de dokter anders voorschrijft.

Wijze van toediening

Iedere dosis moet ingenomen worden met water en kan zowel nuchter als bij de maaltijd worden ingenomen. Wanneer Aleve ingenomen wordt bij de maaltijd, kan de absorptie vertraagd worden.

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, moeten naproxen vermijden aangezien deze reacties een fatale afloop kunnen hebben. Bij dergelijke patiënten werden ernstige anafylactische reacties op naproxen gerapporteerd (vanwege de kans op een kruisovergevoeligheid).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een creatinine klaring van minder dan 20ml/min
- Patiënten met gastro-intestinale perforaties of bloedingen of een voorgeschiedenis daarvan door vroeger gebruik van NSAID
- Patiënten met een ulcus of bloeding van het spijsverteringsstelsel of een voorgeschiedenis daarvan (minstens 2 bewezen episoden van bloeding of ulceratie),
- Patiënten met een congestieve of atrofische gastritis,
- Derde trimester van de zwangerschap.
- Ernstig hartfalen.

Het gebruik van Aleve bij kinderen van 2-12 jaar werd niet bestudeerd en wordt daarom niet aanbevolen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pijn van gastro-intestinale oorsprong is geen indicatie voor natriumnaproxen.

Aleve 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: "Dosering en wijze van toediening" en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Gastro-intestinale ulceratie, bloedingen en perforatie
Met alle NSAID, met inbegrip van Aleve, 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 NSAID, vooral gastro-intestinale perforaties en bloedingen die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2 : "Dosering en wijze van toediening"). Patiënten met een mentale handicap lijken de ulcera en de bloedingen minder goed te verdragen dan de andere patiënten. De meeste fatale gastro-intestinale verwikkelingen van NSAID deden zich voor in die patiëntenpopulatie. Het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties is het grootst bij verhoging van de dosis van NSAID, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral als die werden gecompliceerd met bloedingen en perforaties (zie rubriek 4.3 : "Contra-indicaties") 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 : "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van NSAID aan patiënten met een voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8: "Bijwerkingen").
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 Aleve inneemt, een gastro-intestinale perforatie of bloeding vertoont, moet de behandeling worden stopgezet.

Bij patiënten met antecedenten van maag-darmlijden moet Aleve onder nauwgezet toezicht worden toegediend. Open studies bij patiënten met reumatoïde artritis en een ernstige maag-darmdysfunctie en/of die

andere frequent gebruikte NSAID niet verdroegen, hebben uitgewezen dat natriumnaproxen doorgaans goed wordt verdragen.

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

Zoals met andere NSAID kunnen de incidentie en de ernst van de maag-darmverwikkelingen toenemen met de dosis en de duur van behandeling met natriumnaproxen.

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: "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Voorzorgen bij ouderen
Oudere personen vertonen vaker bijwerkingen met NSAID, vooral gastro-intestinale 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: "Dosering en wijze van toediening").

Huidreacties
Zeer zelden is melding gemaakt van ernstige huidreacties die fataal kunnen zijn, zoals exfoliatieve dermatitis, het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en het syndroom van Lyell, bij gebruik van NSAID (zie rubriek 4.8: "Bijwerkingen"). Het risico lijkt hoger in het begin van de behandeling, de reacties treden meestal op in de loop van de eerste behandelingsmaand. Aleve moet worden stopgezet bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosaletsels, SJS, TEN, DRESS of enig ander teken van overgevoeligheid.

Anafylactische (anafylactoïde) reacties
Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden bij gevoelige personen.
Anafylactische (anafylactoïde) reacties kunnen optreden bij patiënten met of zonder antecedenten van overgevoeligheid bij toediening van aspirine, andere NSAID of producten die naproxen bevatten. Dergelijke reacties kunnen ook optreden bij patiënten met antecedenten van Quincke-oedeem, bronchospastische reactiviteit (bijv. astma), rinitis en neuspoliepen. Dit is ook van toepassing op patiënten die allergische reacties vertonen (bijv. huidreacties, jeuk, urticaria) op naproxen of andere NSAID. Anafylactoïde reacties, evenals anafylaxie, kunnen fataal aflopen.

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

Effecten op de nieren
Gevallen van verminderde nierfunctie, nierinsufficiëntie, acute interstitiële nefritis, hematurie, proteïnurie, renale papilnecrose en af en toe nefrotisch syndroom werden beschreven met Aleve.

Net zoals met andere NSAID is dus voorzichtigheid geboden bij gebruik van Aleve 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 Aleve of andere NSAID 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 nemen, en bejaarden. Doorgaans zal de toestand van vóór de behandeling zich herstellen na stopzetting van de behandeling met Aleve. Bij dergelijke patiënten is dus grote voorzichtigheid geboden en wordt aanbevolen het serumcreatininegehalte en/of de creatinineklaring te monitoren bij toediening van Aleve. Eventueel kan de dagdosis worden verlaagd om het risico op overmatige accumulatie van metabolieten van naproxen bij deze patiënten te beperken.

Het gebruik van Aleve wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 20 ml/min. aangezien de metabolieten van naproxen zich bij dergelijke patiënten ophopen.

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

Indien patiënten tegelijkertijd met een NSAID en een angiotensine-II-receptorantagonist behandeld worden, is een regelmatige controle van de nierfunctie aangeraden bij bejaarden, bij patiënten met nierinsufficiëntie en in alle gevallen waar het plasmadebiet in de nieren is verminderd: dehydratatie, zoutdepletie, inname van diuretica en ernstige hartdecompensatie.

Effecten op de lever
Zoals met andere NSAID 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 Aleve en met andere NSAID. Kruisreactiviteit werd gerapporteerd.

Hematologie
Naproxen vermindert de plaatjesaggegratie 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 Aleve. 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 Aleve wordt toegediend.

Antipyretische effecten
De antipyretische en anti-inflammatoire werking van naproxen kan 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 Aleve. In zeldzame gevallen werden afwijkingen zoals papillitis, retrobulbaire neuritis optica en papiloedeem gerapporteerd bij patiënten die NSAID gebruikten, waaronder Aleve, maar een oorzakelijk verband kon niet worden aangetoond. Bijgevolg moeten patiënten die gezichtsstoornissen ontwikkelen tijdens behandeling met Aleve een oogonderzoek ondergaan.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

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 Aleve. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartinsufficiëntie, aangezien melding is gemaakt van vochtophoping en oedeem met NSAID.

Bij sommige patiënten die Aleve of andere NSAID 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 NSAID.
Uit klinische studies en epidemiologische gegevens is gebleken dat het gebruik van coxibs en bepaalde NSAID (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. Er zijn onvoldoende gegevens betreffende de effecten van laaggedoseerd natriumnaproxen (220 mg – 660 mg dagelijks) om duidelijke conclusies te kunnen trekken in verband met mogelijke trombotische risico's.
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).
Naproxen kan de plaatjesremmende werking van acetylsalicylzuur verminderen. Als u een kuur met acetylsalicylzuur volgt en van plan bent om natriumnaproxen in te nemen, moet u dat aan uw arts melden (zie rubriek 4.5 : "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").
Er zijn gevallen van Kounis-syndroom gerapporteerd bij patiënten die met naproxen zijn behandeld. Kounis-syndroom is gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen die secundair zijn aan een allergische of hypersensitieve reactie, geassocieerd met vernauwing van de kransslagaders en potentieel leidend tot een myocardinfarct.

Voorzorgen met betrekking tot vruchtbaarheid
Er is enig bewijs dat geneesmiddelen die de cyclooxygenase / prostaglandine-synthese remmen de vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen aantasten door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar bij het stoppen van de behandeling.

Patiënten met de volgende additionele medische voorgeschiedenis kunnen natriumnaproxen enkel onder nauwlettend toezicht van hun arts gebruiken:
- patiënten die andere analgetica gebruiken
- patiënten die steroïden gebruiken
- patiënten met coagulatiestoornissen of die geneesmiddelen gebruiken die de hemostase beïnvloeden
- patiënten op intensieve diuretische therapie
- patiënten met ernstige nier-, lever- of hartfunctiestoornissen

Combinatie met andere NSAID
Combinatie van Aleve met andere NSAID wordt niet aanbevolen gezien het cumulatieve risico op ernstige bijwerkingen veroorzaakt door NSAID.

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.
Inname van voedsel kan de absorptie van Aleve vertragen, maar de totale absorptie verandert niet.

Gelijktijdige toediening van naproxen en andere NSAID, met inbegrip van salicylaten en pyrazolderivaten, verhoogt het risico op gastro-intestinale stoornissen en dient dan ook te worden vermeden (zie rubriek 4.4 : "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

<u>Laaggedosseerde aspirine:</u>
Naproxen kan de onomkeerbare plaatjesremming verminderen die acetylsalicylzuur veroorzaakt. 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. Als patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico met natriumnaproxen worden behandeld, kan dat de cardiovasculaire bescherming van acetylsalicylzuur verminderen (zie rubriek 4.4 : "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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 NSAID en aspirine. Bij gelijktijdige toediening van naproxen 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. NSAID 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.
NSAID 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 (bij doseringen van 15 mg per week of meer).
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 NSAID 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: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

NSAID kunnen het bloeddrukverlagend effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten verminderen.
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.

Net zoals de andere NSAID kan naproxen het risico op nierinsufficiëntie bij gebruik van ACE-inhibitoren verhogen.

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. Dit kan leiden tot nausea, polydipsie, polyurie, tremor, verwarring.

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

Gelijktijdige toediening van corticosteroïden verhoogt het risico op gastro-intestinale letsels door NSAID (zie rubriek 4.4 : “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

De nefrotoxiciteit van ciclosporine wordt versterkt.

NSAID kunnen eventueel het hartbeschermende effect van acetylsalicylzuur tegenwerken.

Het risico op gastro-intestinale bloedingen neemt toe (zie rubriek 4.4: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik") als NSAID samen worden toegediend met plaatjesremmers of selectieve serotonineheropnameremmers.

Bij het innemen van natriumnaproxen gedurende korte periodes, zijn significante klinische interacties met antacida, antidiabetische middelen, hydantoïnes, probenecid en zidovudine niet relevant.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo of de foetus. Gegevens van epidemiologische studies wijzen op een toegenomen risico op miskraam en cardiovasculaire misvormingen en gastroschisis wanneer in het begin van zwangerschap prostaglandinesyntheseremmers worden ingenomen. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen nam van minder dan 1% toe tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico stijgt met de dosis en de duur van de behandeling. In dierenproeven is aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een toegenomen pre- en postimplantatieverlies en embryo-foetale lethaliteit. Bovendien zijn er hogere incidenties van verschillende misvormingen, waaronder cardiovasculaire, gerapporteerd bij dieren die tijdens de organogenetische periode een prostaglandinesyntheseremmer kregen toegediend.

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van naproxen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van nierfalen bij de foetus. Dit kan zich kort na aanvang van de behandeling voordoen en is gewoonlijk omkeerbaar wanneer met de behandeling wordt gestopt. Verder is er melding gemaakt van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, wat meestal verdween na stopzetting van de behandeling. Daarom mag naproxen tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gegeven, tenzij het duidelijk nodig is. Als naproxen wordt gebruikt door een vrouw die zwanger probeert te worden, of in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Prenatale monitoring op oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan Aleve gedurende enkele dagen vanaf de 20e week van de zwangerschap. Het gebruik van Aleve moet worden gestaakt als oligohydramnion of constrictie van de ductus aeteriosus wordt geconstateerd. In het laatste trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:
- cardiopulmonale toxiciteit (premature constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierinsufficiëntie, wat kan evolueren tot nierfalen met oligohydramnie (zie boven);
de moeder en de neonatus op het eind van de zwangerschap aan:
- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij erg lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties, wat resulteert in uitgestelde of verlengde arbeid.
Bijgevolg is Aleve gecontra-indiceerd tijdens het derde zwangerschapstrimester (zie ook rubriek 4.3: ‘Contra-indicaties’).

Borstvoeding:
Naproxen gaat over in de moedermelk (ongeveer 1% van de plasmaconcentratie). Gezien de mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen die de prostaglandines inhiberen op pasgeborenen, is het gebruik ervan tijdens de periode dat de moeder borstvoeding geeft, af te raden.

Vruchtbaarheid
Zoals elke inhibitor van de cyclooxygenase/prostaglandine-synthese kan naproxen de vruchtbaarheid bij vrouwen verminderen en is het 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 Aleve te overwegen. Het negatieve effect op de vruchtbaarheid van de vrouw is omkeerbaar bij het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.4 : “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

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 Aleve. Als patiënten dergelijke of andere bijwerkingen vertonen, moeten ze voorzichtig zijn bij het uitvoeren van activiteiten waarvoor waakzaamheid vereist is.

4.8 Bijwerkingen

Tabel met bijwerkingen
De volgende bijwerkingen zijn waargenomen voor naproxen of natriumnaproxen, met inbegrip van de voorschriftplichtige doseringen.

De frequenties van de in de klinische studies waargenomen bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak (> 1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000; <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/Orgaan klasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Meningitis met helder vocht
Immuunsysteem-aandoeningen	Zeer zelden	Anafylaxie/ anafylactoïde reacties waaronder shock met fatale afloop
Bloed- en lymfestelselaan-doeningen	Zeer zelden	Haematopoietische stoornissen (leukopenie, thrombocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie, eosinophilie, haemolytische anemie)
	Niet bekend	Medullaire aplasie
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychische stoornissen, depressie, abnormale dromen, concentratiestoornissen
Zenuwstelselaan-doeningen	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, lichthoofdigheid
	Soms	Sufheid, insomnie, slaperigheid
	Zeer zelden	Aseptische meningitis, cognitieve functiestoornissen, convulsies
	Niet bekend	Syncope
Oogaandoe-ningen	Zeer zelden	Gezichtsstoornissen, opaciteit van de cornea, papillitis, retrobulbaire neuritis optica, papiloedeem
Evenwichtsor-gaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
	Zeer zelden	Gehoorstoornissen, tinnitus, gehoorverlies
Hartaandoe-ningen	Zeer zelden	Congestief hartfalen, hypertensie, pulmonair oedeem, palpitaties
	Niet bekend	Hartinsufficiëntie werd gemeld in combinatie met NSAID, Kounis-syndroom
Bloedvataandoe-ningen	Zeer zelden	Vasculitis

Systeem/Orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
	Niet bekend	Oedeem, hypertensie en hartinsufficiëntie werden gemeld in combinatie met NSAID
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Dyspneu, asthma, eosinofiele pneumonie
	Niet bekend	Longoedeem
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak	Dyspepsie, nausea, brandend gevoel in de maag, buikpijn
	Soms	Diarree, constipatie, braken
	Zelden	Peptische ulceraties zonder of met bloedingen of perforatie (soms fataal, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik")), gastrointestinale bloeding, hematemese, melaena
	Zeer zelden	Pancreatitis, colitis, aften, stomatitis, oesofagitis, intestinale ulceraties
	Niet bekend	Flatulentie, niet-peptische gastro-intestinale ulcera, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis ulcerosa en van de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"), gastritis
Lever-en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatitis (enkele gevallen waren fataal), geelzucht, icterus
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Soms	Exantheem (huiduitslag), jeuk (pruritus), urticaria
	Zelden	Angioneurotisch (Quincke) oedeem
	Zeer zelden	Alopecia (gewoonlijk omkeerbaar), fotosensibilisatie, porfyrie, exudatief polymorf erytheem, bulleuze reacties met inbegrip van het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, nodulair erytheem, geneesmiddelenuitslag, lichen planus, pustels, huiduitslag, systemische lupus erythematosus, fotosensitiviteitsreacties met inbegrip van tardieve cutane porfyrie (pseudoporfyrie) of bulleuze epidermolyse (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), ecchymosen, purpura, zweten, ziekte van Lyell
	Niet bekend	Fixed-drug eruption, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)

Systeem/Orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Myalgie, spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Nierinsufficiëntie
	Zeer zelden	Interstitiële nefritis, renale papilnecrose, nefrotisch syndroom, nierfalen, hematurie, proteinurie
	Niet bekend	Nierziekte
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Zeer zelden	Sluiting van de ductus arteriosus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Onvruchtbaarheid bij de vrouw
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Zelden	Perifeer oedeem, in het bijzonder bij patiënten met hypertensie of nierfalen, pyrexie (met inbegrip van rillingen en koorts)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen Onderzoeken	Zeer zelden	Oedeem, dorst , malaise
	Zeer zelden	Stijging van het serumcreatinine, abnormale leverfunctietests, hyperkaliëmie

Uit klinische studies en epidemiologische gegevens blijkt dat het gebruik van bepaalde NSAID (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: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekens
Een significante overdosis van naproxen kan duizeligheid, slaperigheid, epigastrische pijn, last in de buik, brandend maagzuur, 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, omkeerbare nierinsufficiëntie, ademhalingsdepressie en coma optreden na inname van NSAID.
Er zijn gevallen gemeld van anafylactoïde reacties na therapeutisch gebruik van NSAID. Dergelijke gevallen kunnen ook optreden na een overdosering.
Het is niet geweten wat de naproxen dosis is die levensbedreigend is.

Behandeling
Na een overdosis met NSAID moeten patiënten een symptomatische en ondersteunende behandeling krijgen. Omdat natriumnaproxen snel geabsorbeerd kan worden, dienen hoge en vroege bloedwaarden te worden geanticipeerd.
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 groep: niet-steroidaal anti-inflammatoir middel, ATC-code: M01AE02

Natriumnaproxen is een actief bestanddeel dat geen steroïden bevat en tot de klasse van de propionzuurderivaten behoort. Het is een niet bedwelmend analgeticum dat anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen heeft. Natriumnaproxen remt het cyclo-oxygenase, een enzym dat arachidonzuur omzet in bepaalde prostaglandines, stoffen die betrokken zijn bij de ontstekingsmediatie, bij pijn en pyrogenese.
Natriumnaproxen is een niet-selectieve COX-inhibitor die zowel de COX-1 als COX-2 enzymen inhibeert. Het inhibeert de vorming van COX-1 afhankelijke thromboxaan synthase, A2 (TXA2), dat plaatjesaggregatie vermindert, en het COX-2 afhankelijke prostacycline, (PGI2), wat een belangrijke vaatverwijdende mediator is.
Natriumnaproxen biedt pijnverlichting, verlaagt de koorts en vermindert de inflammatoire respons.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Natriumnaproxen lost op in water en wordt na orale toediening volledig en snel opgenomen in het spijsverteringskanaal. Vanwege deze snelle en volledige absorptie treden er significante bloedspiegels op en begint verlichting van de pijn binnen de 20 minuten na toediening. De piek in de bloedspiegel wordt bereikt binnen de 1-2 uur na elke inname, afhankelijk van de hoeveelheid opgenomen voedsel. Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,1 l/kg en de eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) ongeveer 14 uur.
Bij therapeutische hoeveelheden bindt het geneesmiddel zich voor meer dan 99% met de proteïnen in het bloed. De metabolisatie gebeurt hoofdzakelijk in de lever (conjugatie en/of oxidatie). Excretie gebeurt bijna uitsluitend via de nieren (van 97 tot 99%) in geconjugeerde, geoxideerde of vrije vorm (10%).
Farmacokinetische gegevens tonen lineariteit aan bij de aanbevolen dosering. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie kunnen hogere concentraties aan vrij naproxen vertonen. Bij ernstige nierinsufficiëntie is de eliminatie van naproxen verminderd, maar is er geen significante accumulatie waargenomen bij de aanbevolen dosering.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Natriumnaproxen, evenals andere NSAID, veroorzaken vertraagde partus bij dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polyvidon, microkristallijn cellulose, talk, magnesiumstearaat, gezuiverd water, opadry blue (E132).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Bewaren op kamertemperatuur (15C°-25C°) en beschermen tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PVC met een laagje aluminium in een kartonnen doos van 10, 24 en 30 filmomhulde 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

BAYER SA – NV, Kouterveldstraat 7A 301, B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE198213

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 21.12.1998
B. Datum van laatste hernieuwing: 09.11.2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2025