

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naprosyne Enteric Coated 250 mg maagsapresistente tabletten

Naprosyne Enteric Coated 500 mg maagsapresistente tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is naproxen.

1 tablet Naprosyne Enteric Coated 250 mg bevat 250 mg naproxen.

1 tablet Naprosyne Enteric Coated 500 mg bevat 500 mg naproxen.

Hulpstoffen:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten.

Naprosyne Enteric Coated 250 mg : ronde, biconvexe, witte tabletten, in het zwart gemerkt met "NPR EC 250" aan een zijde.

Naprosyne Enteric Coated 500 mg : langwerpige, witte tabletten in het zwart gemerkt met "NPR EC 500" aan een zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

. De niet-steroidale 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.

Omwille van de vertraagde absorptie wordt Naprosyne Enteric Coated niet aanbevolen voor de behandeling van jichtaanvallen, noch als aanvangsbehandeling voor acute pijn.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Posologie

#### a) Volwassenen:

De gebruikelijke posologie varieert van 500 tot 1000 mg per dag.  
Enkele schema's als voorbeeld.

Bij chronisch inflammatoir reuma volstaan twee innamen per dag; de dosissen worden bepaald in functie van de symptomatologie. In het begin geeft men 750 tot 1000 mg per dag; nadien mag de dosis gereduceerd worden tot 500 mg/dag in functie van de toestand van de patiënt. Deze dosissen mogen in één enkele keer ingenomen worden indien de patiënt zich hieraan aanpast. Bij acute inflammatoire opstoten van artrose dient de behandeling van korte duur te zijn.

Bursitis, tendinitis, synovitis, tenosynovitis, chirurgie en traumatologie

500 mg als startdosis, vervolgens volstaat 250 mg 3 maal per dag.

#### b) Kinderen:

De onschadelijkheid van Naprosyne Enteric Coated werd niet bepaald bij pediatrisch gebruik.

#### c) Bejaarden:

Bij bejaarden (vanaf 65 jaar), wordt de posologie tot de helft verminderd.

### Gebruiksaanwijzing

De ontwikkeling van bijwerkingen kan worden beperkt door de behandelingsduur te beperken tot de tijd die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

Aangezien het actief bestanddeel van Naprosyne Enteric Coated tabletten in de darm vrijkomt, wordt de absorptie ervan vertraagd. Aldus zal een 's avonds toegediende dosis de volgende morgen een hogere plasmaconcentratie veroorzaken.

Naprosyne Enteric Coated kan per os nuchter of tijdens een maaltijd en/of met antacida worden ingenomen. Om de integriteit van de enteric coating te behouden mag men de tabletten Naprosyne Enteric Coated niet breken, pletten noch kauwen.

De dosis dient te worden verlaagd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie en bij bejaarden. Bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min. kan een accumulatie van de metabolieten van naproxen optreden. Daarom wordt het gebruik van Naprosyne Enteric Coated niet aanbevolen bij dergelijke patiënten.

## 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 één van de hulpstoffen van het preparaat, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- 
- met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min.,

- met gastro-intestinale perforaties of bloedingen of een voorgeschiedenis daarvan door vroeger gebruik van NSAï,
- 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.

Aangezien de onschadelijkheid niet werd bepaald, is Naprosyne Enteric Coated tegenaangewezen bij kinderen.

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

Naprosyne Enteric Coated mag niet samen met NSAï 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 NSAï, met inbegrip van Naprosyne Enteric Coated, 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 NSAï, 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 NSAï deden zich voor in die patiëntenpopulatie. Het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties is het grootst bij verhoging van de dosis van NSAï, 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 NSAï 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 Naprosyne Enteric Coated inneemt, een gastro-intestinale perforatie of bloeding vertoont, moet de behandeling worden stopgezet.

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

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

Zoals met andere NSAï kunnen de incidentie en de ernst van de maag-darmverwikkelingen toenemen met de dosis en de duur van behandeling met Naprosyne Enteric Coated.

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 NSAï, 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).

### **Huidreacties**

Zeer zelden is melding gemaakt van ernstige huidreacties die fataal kunnen zijn, met inbegrip van exfoliatieve dermatitis, het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) het syndroom van Lyell, toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), bij gebruik van NSAï (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. Naprosyne Enteric Coated moet worden stopgezet bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosaletsels of enig ander teken van overgevoeligheid. Als de patiënt SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld bij het gebruik van dit middel, mag de behandeling daarmee niet opnieuw worden gestart en moet deze permanent worden stopgezet.

### **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, proteinurie, renale papilnecrose en af en toe nefrotisch syndroom werden beschreven met Naprosyne Enteric Coated.

Net zoals met andere NSAï is dus voorzichtigheid geboden bij gebruik van Naprosyne Enteric Coated 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 Naprosyne Enteric Coated 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 Naprosyne Enteric Coated. Bij dergelijke patiënten is dus grote voorzichtigheid geboden en wordt aanbevolen het serumcreatininegehalte en/of de creatinineklaring te monitoren bij toediening van Naprosyne Enteric Coated en patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn. Eventueel kan de dagdosis worden verlaagd om het risico op overmatige accumulatie van metabolieten van naproxen bij deze patiënten te beperken.

Het gebruik van Naprosyne Enteric Coated 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 Naprosyne Enteric Coated. 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 Naprosyne Enteric Coated 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 Naprosyne Enteric Coated. In zeldzame gevallen werden afwijkingen zoals papillitis, retrobulbaire neuritis optica en papiloedeem gerapporteerd bij patiënten die NSAï gebruikten, waaronder Naprosyne Enteric Coated, maar een oorzakelijk verband kon niet worden aangetoond. Bijgevolg moeten patiënten die gezichtsstoornissen ontwikkelen tijdens behandeling met Naprosyne Enteric Coated, 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 Naprosyne Enteric Coated. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartinsufficiëntie, aangezien melding is gemaakt van vochtophoping en oedeem met NSAï.

Bij sommige patiënten die Naprosyne Enteric Coated of andere NSAï 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 NSAï.

Uit klinische studies en epidemiologische gegevens is gebleken dat het gebruik van coxibs en bepaalde NSAï (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 Naprosyne Enteric Coated te overwegen.

#### **Combinatie met andere NSAI**

Combinatie van Naprosyne Enteric Coated met andere NSAI wordt niet aanbevolen gezien het cumulatieve risico op ernstige bijwerkingen veroorzaakt door NSAI.

#### **Natriumgehalte**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

### **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, sulfonyleureumderivaten, hydantoïnes, andere NSAI en aspirine. Bij gelijktijdige toediening van Naprosyne Enteric Coated en een hydantoïne, een sulfonamide of een sulfonyleureumderivaat moet de dosis dan ook, zo nodig, worden aangepast.

#### **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.

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 NSAï 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).

Naprosyne EC 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 Naprosyne Enteric Coated tijdelijk stop te zetten 48 uur vóór het testen van de bijnierfunctie, omdat naproxen artificieel kan interfereren met bepaalde tests van de 17-ketosteroiden. Naprosyne Enteric Coated 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.

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

##### **Zwangerschap**

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van naproxen leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie bij 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 gevallen verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom is naproxen gedurende het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet aangewezen, tenzij echt nodig. Indien naproxen wordt toegediend aan vrouwen die proberen zwanger te worden of gedurende het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dient de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden te worden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan naproxen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met naproxen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

Gedurende het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandinesynthese-inhibitoren de foetus blootstellen aan:

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

de moeder en de borling, op het einde van de zwangerschap, blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd of een anti-aggregerend effect welke zelfs bij heel lage dosis kan optreden
- inhibitie van de baarmoedercontracties wat resulteert in vertraagde of langdurige arbeid.

Bijgevolg is naproxen tegenaangewezen gedurende het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Het mag alleen toegediend worden gedurende de eerste twee trimesters van de zwangerschap indien echt nodig.

### **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 van het vermogen om machines te bedienen**

Sommige patiënten klagen over slaperigheid, duizeligheid, vertigo, slapeloosheid of depressie bij gebruik van Naprosyne Enteric Coated. 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 Naprosyne Enteric Coated 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, insomnie.

*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, zeer zelden de ziekte van Lyell, polymorf erytheem, bulleuze reacties met inbegrip van het syndroom van Stevens-Johnson, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4) nodulair erytheem, geneesmiddelenuitslag, lichen planus, pustels, lupus erythematosus disseminatus, urticaria, fotosensibilisatie, met zeldzame gevallen die lijken op tardieve cutane porfyrie (pseudoporfyrie) of eenvoudige bulleuze epidermolyse 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.

*Frequentie:* Niet bekend – Fixed-drug eruption

*Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:* 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 nationale meldsysteem :

#### **België**

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 (+)-2-(6-methoxy-2-naftyl)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 gegevens**

De tabletten Naprosyne Enteric Coated zijn bedekt met een zuurresistente laag; zij dissociëren dus enkel snel zodra ze de dunne darm hebben bereikt. De absorptie verloopt vervolgens snel en volledig. Hierdoor kunnen de directe schadelijke effecten op de maagmucosa vermeden worden.

De vertraagde dissociatie is nuttig bij patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale letsels (bejaarde patiënten, verzwakte patiënten,...) of bij patiënten bij wie een dissolutie in de maag niet wenselijk is.

Aangezien het naproxen met maagsapresistente omhulling vrijgesteld en geabsorbeerd wordt ter hoogte van de darm, is zijn absorptie dus vertraagd ten opzichte van deze van niet omhulde tabletten. Indien de dosis 's avonds wordt ingenomen, zal de plasmaspiegel 's morgens hoger zijn.

De klinische betekenis hiervan werd nog niet volledig opgehelderd. Nochtans werd een zekere afname van de articulaire ochtendstijfheid waargenomen.

Indien deze formulatie nuchter wordt ingenomen, treden de maximale serumspiegels op na 4 uren.

De snelheid van de absorptie wordt verminderd door gelijktijdige inname van voedsel.

De halfwaardetijd van naproxen varieert tussen 12 en 15 uur.

Op therapeutisch gebied hangen de serumspiegels af van de toegediende dosissen waarmee ze in verhouding staan.

Bij de gebruikelijke dosissen is naproxen voor meer dan 99% gebonden aan plasma-eiwitten.

De molecule dringt goed door in de weefsels, in het bijzonder ter hoogte van de synovia waar zij langer behouden blijft. Een sterk gelijkaardige situatie treedt op ter hoogte van inflammatoire exsudaten.

De metabolisatie gebeurt hoofdzakelijk ter hoogte van de lever. In de urine vindt men hoofdzakelijk geconjugeerde glucuroniderivaten ( 80%) terug waarvan ongeveer een vierde (22%) gevormd wordt door de kataboliet 6-0-desmethylnaproxen die weinig actief is.

Ongeveer 10% van het naproxen wordt intact uitgescheiden.

De uitscheiding gebeurt hoofdzakelijk via de nieren. Slechts 0.1 tot 3% van het product wordt teruggevonden in de stoelgang.

Een actieve tubulaire secretie speelt hierbij waarschijnlijk een rol.

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

Geen gegevens beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern* : magnesiumstearaat, natriumcroscarmellose, polyvinylpyrrolidon

*Omhulling* : copolymeer van methacrylzuur (type c), natriumhydroxide, talk, triethylcitraat

*Bedrukking* : zwarte inkt Opacode S-1-17823

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Beschermd tegen licht en bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaren.

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

Naprosyne Enteric Coated 250 mg : ronde biconvexe maagsapresistente tabletten met zwarte opdruk "NPR EC 250". Doosjes met 50 tabletten in Alu/PVC blisterverpakking.

Naprosyne Enteric Coated 500 mg : langwerpige witte maagsapresistente tabletten met zwarte opdruk "NPR EC 500". Doosjes met 30 tabletten in Alu/PVC blisterverpakking.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Denemarken

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET HANDEL BRENGEN**

Naprosyne Enteric Coated 250 mg maagsapresistente tabletten: BE155565

Naprosyne Enteric Coated 500 mg maagsapresistente tabletten: BE155583

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 oktober 1991

Datum van laatste verlenging: 06 juni 2006

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

12/06/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2025