

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Apranax 275 mg filmomhulde tabletten

Apranax 550 mg filmomhulde tabletten

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Het actieve bestanddeel is natriumnaproxen.

1 tablet Apranax 275 mg filmomhulde tabletten bevat 275 mg natriumnaproxen.

1 tablet Apranax 550 mg filmomhulde tabletten bevat 550 mg natriumnaproxen.

Elke tablet Apranax 275 mg (of 550 mg) bevat ongeveer 25 mg (of 50 mg) natrium. Daar moet rekening mee worden gehouden bij patiënten die een zoutarm dieet moeten volgen.

Apranax 550 mg bevat oranjegeel S (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten

Apranax 275 mg: langwerpige lichtblauwe filmomhulde tabletten, gemerkt met « NPS 275 » aan een zijde.

Apranax 550 mg: langwerpige oranje filmomhulde gleuftabletten, gemerkt met « NPS 550 » aan een zijde.

Apranax 550 mg tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke delen.

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 Therapeutische indicaties**

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAI) vormen in de meeste indicaties louter een symptomatische of ondersteunende behandeling. De precieze oorzaak van vele inflammatoire aandoeningen van de gewrichten is immers niet bekend.

Als de oorzaak van de ontsteking bekend is (zoals bij jicht), moet die uiteraard worden opgeheven.

Overwegend anti-inflammatoire indicaties:

- Ontsteking en pijn ingeval van bursitis, tendinitis, synovitis, tenosynovitis;
- Ontstekingsziekten met gewrichtsverschijnselen: chronische evolutieve polyarthritis (reumatoïde arthritis), juveniele reumatoïde arthritis, spondylarthritis ankylosans, inflammatoire fase van artrose;
- Acute jichtaanval.

Overwegend analgetische indicaties:

- Symptomatische behandeling van migraine-aanvallen;
- Chirurgie en traumatologie: ontsteking en pijn na operatie, orthopedische manipulatie, tandextractie, trauma zoals een verstuiking of verzwikking, met name bij sportbeoefening, enz.
- Gynaecologie: dysmenorroe; streven naar relaxatie van de baarmoeder en analgetisch effect bij vrouwen die geen borstvoeding geven, in het postpartum.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

**Posologie**a) Volwassenen:

De gebruikelijke dosis bedraagt 2 tot 4 tabletten van 275 mg/dag, of 1 tot 2 tabletten van 550 mg/dag.

Ter illustratie enkele schema's, gemakshalve uitgedrukt in tabletten van 275 mg.

- Bursitis, tendinitis, synovitis, tenosynovitis, chirurgie, traumatologie: aanvangsdosis 2 tabletten van 275 mg, daarna 1 tablet van 275 mg 3 maal per dag.
- Symptomatische behandeling van een acute migraine-aanval: 3 tabletten van 275 mg bij de eerste symptomen van een aanval, daarna 1 tot 2 tabletten van 275 mg ten vroegste een half uur na de eerste inname. Niet meer dan 5 tabletten van 275 mg tijdens de eerste 24 uur innemen. Zo nodig de volgende dag(en) 2 tot 4 tabletten van 275 mg verdeeld over de dag.
- Gynaecologie: aanvangsdosis 2 tabletten van 275 mg, daarna zo nodig 1 tot 4 tabletten van 275 mg per dag tot de symptomen verdwijnen.
- Chronische inflammatoire aandoeningen van het bewegingsapparaat: doorgaans 2 innamen daags, 1 maal 's morgens en 1 maal 's avonds, afhankelijk van de belangrijkste symptomen, bijvoorbeeld nachtelijke pijn of ochtendstijfheid. In het begin 3 tot 4 tabletten van 275 mg per dag, daarna kan de dosis worden verlaagd tot 2 tabletten van 275 mg, afhankelijk van de toestand van de patiënt. Bij patiënten die reeds lang worden behandeld en gestabiliseerd zijn, kan de totale dagdosis in 1 maal worden genomen als de patiënt zich daar goed bij voelt. Bij acute inflammatoire opstoten van arthrose, moet de behandeling van korte duur zijn.
- Jichtaanval: 3 tabletten van 275 mg als aanvangsdosis en daarna 2 tabletten van 275 mg 8 uur later, vervolgens 1 tablet van 275 mg om de 8 uur tot het einde van de aanval.

b) Pediatische patiënten:

De onschadelijkheid en de doeltreffendheid bij kinderen jonger dan 2 jaar werden niet aangetoond.

De posologie bij kinderen is gebaseerd op een schema dat overstemt met dezelfde indicaties als deze bij de volwassene voor wat het belang en de verdeling van de dosissen betreft, maar de kwantitatieve norm moet als volgt worden aangepast: 10 mg/kg/24 uur.

In principe word natriumnaproxen niet toegediend aan kinderen jonger dan 6 jaar.

Klinische gegevens bij patiënten met juveniele reumatoïde artritis toonden echter aan dat naproxen, de actieve plasmametabooliet van natriumnaproxen, bruikbaar is vanaf de leeftijd van 2 jaar.

c) Bejaarden:

Bij bejaarden (vanaf 65 jaar) dient de dosering met de helft verminderd te worden.

**Wijze van toediening**

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).

Omwille van de snelle absorptie van het natriumzout van naproxen, wordt Apranax aanbevolen voor de behandeling van acute pijn als de pijn snel moet worden verlicht. Bij patiënten die natriumnaproxen nemen, begint de pijn reeds te verminderen binnen 30 minuten.

Apranax kan per os nuchter of tijdens de maaltijd en/of met antacida worden ingenomen.

Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie en bij bejaarden wordt de dosis verlaagd. Aangezien bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min. een ophoping van de metaboolieten van naproxen werd vastgesteld, wordt het gebruik van Apranax niet aanbevolen bij deze 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 NSAI, moeten naproxen vermijden aangezien deze reacties een fatale afloop kunnen hebben. Bij dergelijke patiënten werden ernstige anafylactische reacties op naproxen gerapporteerd.

Natriumnaproxen is ook gecontra-indiceerd bij patiënten:

- die overgevoelig zijn voor één van de excipientia 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 NSAI,
- een ulcus of bloeding van het spijsverteringsstelsel of een voorgeschiedenis daarvan (minstens 2 bewezen episodens van bloeding of ulceratie),
- een congestieve of atrofische gastritis,
- met een ernstige hartinsufficiëntie.

Apranax is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 2 jaar, aangezien de onschadelijkheid ervan in die leeftijdsgroep niet werd bepaald.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Apranax mag niet samen met NSAI 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 Apranax, 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. Patiënten met een mentale handicap 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 Apranax inneemt, een gastro-intestinale perforatie of bloeding vertoont, moet de behandeling worden stopgezet.

Bij patiënten met antecedenten van maag-darmlijden moet Apranax 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 Apranax doorgaans goed

wordt verdragen.

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

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

### **Voorzorgen bij ouderen**

Oudere personen vertonen vaker bijwerkingen met NSAI, 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 NSAI (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. Apranax 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 NSAI 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**

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

Net zoals met andere NSAI is dus voorzichtigheid geboden bij gebruik van Apranax 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 Apranax of andere NSAI 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 Apranax. Bij dergelijke patiënten is dus grote voorzichtigheid geboden en wordt aanbevolen het serumcreatininegehalte en/of de creatinineklaring te monitoren bij toediening van Apranax 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 Apranax 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 NSAI 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 Apranax en met andere NSAI. 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 Apranax. 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 Apranax 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 Apranax. In zeldzame gevallen werden afwijkingen zoals papillitis, retrobulbaire neuritis optica en papiloedeem gerapporteerd bij patiënten die NSAI gebruikten, waaronder Apranax, maar een oorzakelijk verband kon niet worden aangetoond. Bijgevolg moeten patiënten die gezichtsstoornissen ontwikkelen tijdens behandeling met Apranax een oogonderzoek ondergaan.

### **Natrium**

Dit geneesmiddel bevat 25 mg (of 50 mg) natrium per filmomhulde tabletten, overeenkomend met 1.25% (of 2.25%) van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene..

### **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 Apranax. 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 Apranax 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).

### **Combinatie met andere NSAI**

Combinatie van Apranax met andere NSAI wordt niet aanbevolen gezien het cumulatieve risico op

#### 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 Apranax vertragen, maar de totale absorptie verandert niet.

Gelijktijdige toediening van naproxen en andere NSAï, 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 NSAï en aspirine. Bij gelijktijdige toediening van naproxen 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. NSAï 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.

NSAï 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.

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

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

De nefrotoxiciteit van ciclosporine wordt versterkt.

NSAI kunnen eventueel het hartbeschermende effect van acetylsalicylzuur tegenwerken.

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

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### **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 Apranax te overwegen.

##### **Zwangerschap**

Zoals de andere NSAI vertraagt naproxen het jongen bij dieren. Bovendien heeft naproxen ook een effect op het hart- en vaatstelsel van de foetus bij de mens (sluiting van de ductus arteriosus). Daarom mag naproxen tijdens de zwangerschap enkel worden gebruikt als dit absoluut noodzakelijk is.

##### **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 Apranax. 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 Apranax 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:* palpities.

*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.

*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, geneesmiddelenreactie 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 bindweefsel-aandoeningen:* 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.

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).

### **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:

Het natriumzout van naproxen of (+)-(methoxy-6-naftyl-2)2-propionzuur is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel. Het is ook een antipyreticum en een analgeticum. Natriumnaproxen 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

Natriumnaproxen wordt snel in het spijsverteringskanaal geabsorbeerd. Een actieve plasmaspiegel wordt bereikt na 20 minuten; de piekplasmaconcentratie wordt bereikt binnen 1 uur.

Voedsel vermindert de snelheid van absorptie.

Ook bepaalde geneesmiddelen kunnen de absorptie lichtjes beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

De halfwaardetijd van naproxen bedraagt 12 tot 15 uur.

Binnen het therapeutisch veld zijn de serumspiegels afhankelijk van de toegediende doses en zijn daarmee evenredig.

In de gebruikelijke doses wordt natriumnaproxen voor meer dan 99% gebonden aan de plasma-eiwitten. De molecule diffundeert goed in de weefsels, vooral in de synovia, waar ze langer aanwezig blijft. Hetzelfde doet zich voor in ontstekingsvloeistoffen.

Naproxen wordt vooral door de lever gemetaboliseerd (conjugatie en/of oxidatie).

De excretie gebeurt vrijwel uitsluitend door de nieren (97% tot 99%) in geconjugeerde, geoxideerde of vrije (10%) vorm.

Het geoxideerde product is nagenoeg niet biologisch actief.

### 5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Apranax 275 mg filmomhulde tabletten:

monokristallijne cellulose, magnesiumstearaat, polyvidone K30, talk, gezuiverd water, Opadry blauw YS-1R-4215 (hypromellose, macrogol 8000, titaandioxide (E171), indigotine (E132) lak).

Apranax 550 mg filmomhulde tabletten:

monokristallijne cellulose, magnesiumstearaat, polyvidone K30, talk, gezuiverd water, Opadry oranje OY-3437 (hypromellose, macrogol 400, titaandioxide (E171), talk, zonnegeel FCF (E110) lak).

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bij kamertemperatuur bewaren.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes van 30 tabletten in Alu/PVC blisterverpakking.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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 IN DE HANDEL BRENGEN

Apranax 275 mg filmomhulde tabletten: BE116837

Apranax 550 mg filmomhulde tabletten: BE150997

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

Datum van eerste van verlening van de vergunning: 19.03.1981.

Datum van laatste hernieuwing: 15.01.2007.

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: