

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naproxen EG 250 mg tabletten

Naproxen EG 500 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Naproxen EG 250 mg tabletten bevat 250 mg naproxen per tablet.

Naproxen EG 500 mg tabletten bevat 500 mg naproxen per tablet.

Hulpstof met bekend effect:

Naproxen EG 250 mg tabletten bevat 72,5 mg lactosemonohydraat.

Naproxen EG 500 mg tabletten bevat 145 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Naproxen EG 250 mg tabletten: deelbare tabletten van 250 mg naproxen

Naproxen EG 500 mg tabletten: deelbare tabletten van 500 mg naproxen

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De niet-steroïdale anti-inflammatoire stoffen (NSAIDs) werken louter symptomatisch of vormen een hulpmiddel bij de meeste indicaties; de juiste etiologie van vele inflammatoire gewrichtsaandoeningen blijft onbekend.

Als de oorzaak van het inflammatoir proces gekend is (zoals bij jicht), moet men de oorzaak bestrijden.

De voornaamste anti-inflammatoire indicaties zijn:

- chronische evolutieve polyarthritis (of reumatoïde artritis)
- juveniele reumatoïde artritis
- ankyloserende spondylarthritis
- arthrose in de ontstekingsfase
- acute aanval van jicht
- niet-articulaire inflammatoire aandoeningen (vb. artrose, reumatisme)

Indicaties waar pijnbestrijding het hoofddoel is:

Inflammatoire en pijnlijke situaties na een trauma of na een chirurgische ingreep.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

Volwassenen

De meest gebruikte posologie schommelt tussen 500 en 1000 mg per dag. De hiernavolgende schema's worden louter als voorbeeld aangehaald.

Bij *chronisch inflammatoir reuma*, uitgezonderd jicht, is 2 maal per dag 1 inname, in functie van de symptomatologie, voldoende.

In het begin zal men starten met 750 tot 1000 mg per dag, daarna zal men, in functie van de algemene toestand van de patiënt, de dosis verlagen tot 500 mg/dag. Op voorwaarde dat de zieke aangepast is aan het geneesmiddel, mag hij deze dosissen in éénmaal innemen.

Jichtaanval

750 mg als startdosis, daarna 500 mg 8 uur later, daarna 250 mg alle 8 uur tot de aanval voorbij is.

Inflammatoire niet-articulaire ziekten, chirurgie en traumatologie

500 mg als startdosis, daarna is 250 mg 3 maal per dag voldoende.

Pediatrische patiënten vanaf 6 jaar

De veiligheid en de doeltreffendheid bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet aangetoond. Bij kinderen wordt de dosering bepaald volgens hetzelfde indicatieschema als bij volwassenen wat betreft de ernst en de verdeling van de giften, maar de kwantitatieve norm dient als volgt aangepast te worden: 10 mg/kg/24u. In het algemeen wordt naproxen niet toegediend aan kinderen jonger dan 6 jaar.

Nier- en leverinsufficiëntie

De dosis dient te worden verlaagd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Personen met een verminderde nierfunctie zijn meer blootgesteld aan de renale nevenwerkingen van de niet-steroidale anti-inflammatoire stoffen (NSAIDs) (zie rubriek 4.4).

Bij een matige nierinsufficiëntie (creatinine clearance van 30 tot 60 ml/min.) is de farmacokinetiek te vergelijken met die van gezonde personen.

Toch raden we aan hun creatininemie of hun creatinineclearance goed op te volgen en zoveel mogelijk te trachten de dosis tot een strikt minimum te herleiden. Bij een clearance onder 30 ml/min. moet een chronisch gebruik worden vermeden.

Ouderen

Ouderen (vanaf 65 jaar) dienen een tot de helft verlaagde dosis in te nemen. Bij ouderen is de vrije fractie van naproxen gestegen terwijl de totale plasmaconcentratie onveranderd is gebleven. De consequenties van deze bevindingen werden nog niet verder uitgewerkt. Men vermoedt dat de ouderdom de nierfunctie wijzigt. Voorzichtigheidshalve zal men de nierfunctie van nabij volgen tijdens de ganse behandelingsduur.

Bij oudere patiënten is het dikwijls raadzaam de zwakste dosis te gebruiken en de behandelingsduur te beperken, d.w.z. na het verdwijnen of het verminderen van de pijn of de ontsteking moet de behandeling gestopt worden.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Naproxen EG is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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.

Naproxen is ook tegenaangewezen bij patiënten:

- die overgevoelig zijn voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min,
- met gastro-intestinale perforaties of bloedingen of een voorgeschiedenis daarvan door vroeger gebruik van NSAIDs,
- met een ulcus of bloeding van het spijsverteringsstelsel of een voorgeschiedenis daarvan (minstens 2 bewezen episodische bloeding of ulceratie),
- met een congestieve of atrofische gastritis,
- met ernstig hartfalen,
- tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Producten die naproxen of natriumnaproxen bevatten, zijn tegenaangewezen bij kinderen jonger dan 2 jaar, aangezien de onschadelijkheid ervan in die leeftijdsgroep niet werd bepaald.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Naproxen EG mag niet samen met NSAIDs 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 NSAIDs, met inbegrip van Naproxen EG, zijn er meldingen geweest van gastrointestinale bloedingen, ulceraties en perforaties die fataal kunnen zijn. Die symptomen kunnen op elk moment van de behandeling optreden, met of zonder waarschuwingstekens of ernstige gastrointestinale 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 maagdarmkanaal.

Oudere mensen vertonen vaker bijwerkingen met NSAIDs, 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 NSAIDs deden zich voor in die patiëntenpopulatie. Het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties is het grootst bij verhoging van de dosis van NSAIDs, 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 NSAIDs aan patiënten met een voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bijwerkingen en met name ouderen moeten elk ongewoon gastro-intestinaal symptoom melden (vooral gastro-intestinale bloedingen), vooral in de eerste stadia van de behandeling. Als een patiënt die Naproxen EG inneemt, een gastro-intestinale perforatie of bloeding vertoont, moet de behandeling worden stopgezet.

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

Zoals met andere NSAIDs kunnen de incidentie en de ernst van de maag-darmverwickelingen toenemen met de dosis en de duur van behandeling met Naproxen EG.

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).

Effecten op de nieren

Gevallen van verminderde nierfunctie, nierinsufficiëntie, acute interstitiële nefritis, hematurie, proteïnurie, renale papilnecrose en af en toe nefrotisch syndroom werden beschreven bij patiënten die producten op basis van naproxen namen.

Net zoals met andere NSAIDs is dus voorzichtigheid geboden bij gebruik van producten op basis van naproxen bij patiënten met een verminderde nierfunctie of antecedenten van nierlijden: naproxen inhibeert 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 producten die naproxen of andere NSAIDs bevatten, 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 ouderen. Doorgaans zal de toestand van vóór de behandeling zich herstellen na stopzetting van de behandeling met naproxen. Bij dergelijke patiënten is dus grote voorzichtigheid geboden en wordt aanbevolen het serumcreatininegehalte en/of de creatinineklaring te monitoren bij toediening van producten die naproxen bevatten 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 producten op basis van naproxen 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.

Hematologie

Naproxen vermindert de plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Daarmee moet rekening worden gehouden bij het meten van de bloedingstijd. Patiënten met stollingsstoornissen en patiënten die een behandeling krijgen die interfereert met de hemostase, moeten aandachtig worden gevolgd bij toediening van producten die naproxen bevatten. 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 producten op basis van naproxen worden toegediend.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met de behandeling met dit middel. (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. Naproxen EG 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 NSAIDs of producten die naproxen bevatten. Dergelijke reacties

kunnen ook optreden bij patiënten met antecedenten van Quincke-oedeem, bronchospastische reactiviteit (bijv. astma), rhinitis en neuspoliepen. 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 lever

Zoals met andere NSAIDs 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 naproxen en met andere NSAIDs. Kruisreactiviteit werd gerapporteerd.

Antipyretische effecten

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

Steroïden

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

Effecten op de ogen

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

Ophoping van vocht/zout bij cardiovasculaire aandoeningen en perifeer oedeem

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

Bij sommige patiënten die Naproxen EG of andere NSAIDs innamen, werd perifeer oedeem gezien.

Voorzorgen bij ouderen

Oudere personen vertonen vaker bijwerkingen met NSAIDs, 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).

Voorzorgen i.v.m. de vruchtbaarheid

Zoals elke inhibitor van de cyclooxygenase/prostaglandine-synthese kan naproxen de vruchtbaarheid verminderen en is niet aangewezen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger worden of bij wie naar de oorzaken van onvruchtbaarheid gezocht wordt, dient men het stopzetten van Naproxen EG te overwegen.

Combinatie met andere NSAID

Combinatie van producten die naproxen bevatten met andere NSAID wordt niet aanbevolen gezien het cumulatieve risico op ernstige bijwerkingen veroorzaakt door NSAID.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire bijwerkingen

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 NSAIDs.

Uit klinische studies en epidemiologische gegevens is gebleken dat het gebruik van coxibs en bepaalde NSAIDs (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, perifere 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 EG bevat lactose

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

Naproxen EG bevat natrium

Dit middel 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.

Met de orale vormen van Naproxen EG kan inname van voedsel de absorptie vertragen, maar de totale absorptie verandert niet.

Gelijktijdige toediening van naproxen en andere NSAIDs, 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 NSAIDs en aspirine. Bij gelijktijdige toediening van naproxen en een hydantoïne, een sulfonamide of een sulfonyleureumderivaat moet de dosis dan ook zo nodig worden aangepast.

In klinische studies met naproxen en coumarine-anticoagulantia werd geen significante interactie waargenomen. NSAIDs 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.

NSAIDs 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 ACE-inhibitoren, 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 oudere personen moet deze combinatie met de nodige omzichtigheid toegediend worden (zie rubriek 4.4).

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

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

Een matige vermindering van de bloeddrukverlagende werking van bètablokkers kan voorkomen. Controle van de bloeddruk is aangewezen om die interactie uit te sluiten.

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

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

Gesuggereerd werd Naproxen EG tijdelijk stop te zetten 48 uur vóór het testen van de bijnierfunctie, omdat naproxen artificieel kan interfereren met bepaalde tests van de 17-ketosteroiden. Naproxen EG 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 NSAIDs.

De nefrotoxiciteit van ciclosporine wordt versterkt.

NSAIDs kunnen eventueel het hartbeschermende effect van acetylsalicylzuur tegenwerken.

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

Acetylsalicylzuur

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van naproxen leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Bovendien zijn er meldingen geweest van

constrictie van de ductus arteriosus na behandeling tijdens het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Naproxen mag daarom niet tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap worden gebruikt, tenzij duidelijk noodzakelijk. Indien naproxen gebruikt wordt door een vrouw die zwanger probeert te worden of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te worden gehouden.

Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan naproxen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met naproxen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Derde trimester van de zwangerschap

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierdisfunctie (zie hierboven)

de moeder en de neonat aan het einde van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden.
- remming van de uteruscontracties resulterend in een vertraagde of langdurige bevalling

Bijgevolg is naproxen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Zoals de andere NSAIDs vertraagt naproxen het jongen bij dieren.

Arbeid en bevalling

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

Borstvoeding

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De frequentste bijwerkingen van Naproxen EG zijn:

Maagdarmsstelselaandoeningen

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, maag-darmbloedingen en/of perforatie (soms fataal, vooral bij ouderen), verstopping van het bovenste en onderste maagdarmkanaal, inflammatie (zie rubriek 4.4), oesofagitis, gastritis, pancreatitis, stomatitis, colitis, verergering van colitis ulcerosa en van de ziekte van Crohn, braken, flatulentie, melaena, hematemese.

Infecties en parasitaire aandoeningen
Meningitis met helder vocht, encephalitis van Saint Louis

Bloed- en lymfestelaandoeningen
Agranulocytose, medullaire aplasie, eosinofilie, hemolytische anemie, leukopenie, trombopenie

Immuunsysteemaandoeningen
Anafylactoïde reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Hyperkaliëmie

Psychische stoornissen
Depressie, abnormale dromen, insomnia

Zenuwstelselaandoeningen
Retrobulbaire neuritis optica, convulsies, cognitieve functiestoornissen, concentratiestoornissen

Oogaandoeningen
Opaciteit van de cornea, papillitis en papiloedeem

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Gehoerverlies

Hartaandoeningen
Hartinsufficiëntie werd gemeld in combinatie met NSAIDs, congestief hartfalen

Bloedvataandoeningen

Vasculitis, oedeem, hypertensie en hartinsufficiëntie werden gemeld in combinatie met NSAIDs. Uit klinische studies en epidemiologische gegevens blijkt dat het gebruik van bepaalde NSAIDs (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, 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

Frequentie: niet bekend – Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)

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

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.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen

Een significante overdosis van naproxen kan duizeligheid, slaperigheid, epigastrische pijn, last in de buik, indigestie, nausea, tijdelijke leverfunctiestoornissen, hypoprotrombinemie, nierdysfunctie, metabole acidose, apnoe, 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 NSAIDs.

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

Behandeling

Als een patiënt per ongeluk of vrijwillig een grote hoeveelheid producten op basis van naproxen inneemt, moeten de gebruikelijke symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen. 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: niet-steroïdale, anti-inflammatoire middelen

ATC-code: M01AE02

Naproxen of het (+)-2(6-methoxy-2-naphtyl)-propionzuur is een niet-steroïdaal anti-inflammatoire stof. Het heeft eveneens antipyretische en analgetische eigenschappen. Het behoort tot de groep van propionzuurderivaten.

Het inhibeert het cyclo-oxygenase; dit is het enzyme dat instaat voor de omzetting van arachidonzuur naar bepaalde types van prostaglandines die een rol spelen in het ontstekingsproces, bij pijn en bij koorts.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Naproxen wordt praktisch volledig en snel geabsorbeerd door de gastro-intestinale tractus. Dit kan lichtjes gewijzigd worden door bepaalde geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). De absorptiesnelheid vermindert in aanwezigheid van voedsel.

De rectale resorptie verloopt trager en is afhankelijk van de duur van het contact van het geneesmiddel met de rectale mucosa. Dit kan variëren, maar in gunstige omstandigheden is de resorptie praktisch volledig. 2 uur na een éénmalige inname wordt de maximale serumspiegel bereikt.

De halfwaardetijd van naproxen ligt tussen 12 en 15 uur. Therapeutisch gezien zijn de serumspiegels afhankelijk van en evenredig met de toegediende dosis.

Bij een normale dosis wordt naproxen meer dan 99% gebonden aan de plasmaproteïnen.

Naproxen verspreidt zich goed in de weefsels, vooral ter hoogte van de synovia waar hun concentratie langer aanhoudt. Dit is eveneens het geval ter hoogte van de inflammatoire exsudaten.

De metabolisatie gebeurt voornamelijk door de lever.

In de urine vindt men geconjugeerde glucuroniderivaten ($\pm 80\%$) waarvan ongeveer één vierde (22%) bestaat uit het weinig actieve kataboliet 6-O-demethylnaproxen.

Ongeveer 10% van het naproxen wordt onveranderd uitgescheiden.

De excretie gebeurt vooral via de nieren. Slechts 0,1 tot 3% van naproxen wordt teruggevonden in de faeces.

Een actieve tubulaire secretie maakt waarschijnlijk deel uit van de renale excretie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Naproxen EG 250 mg tabletten:

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Povidon

Magnesiumstearaat

Naproxen EG 500 mg tabletten:

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Povidon

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Naproxen EG 250 mg tabletten: dozen met 20 of 50 tabletten.

Naproxen EG 500 mg tabletten: dozen met 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV

Heizel Esplanade b22

1020 Brussel

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

Naproxen EG 250 mg tabletten: BE145625

Naproxen EG 500 mg tabletten: BE145546

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 november 1988

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2025

Datum van herziening van de tekst: 03/2025