

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naproxen Accord 250 mg tabletter
Naproxen Accord 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 250 mg naproxen
Varje tablett innehåller 500 mg naproxen

Hjälpämne med känd effekt

Varje 250 mg tablett innehåller 68 mg laktos (som monohydrat)
Varje 500 mg tablett innehåller 137 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

250 mg tabletter:

Vit till benvit, rund, platt tablett med avfasad kant utan dragering, präglad med "AP" på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan och en diameter på ungefär 10 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

500 mg tabletter:

Vit till benvit kapselformad, bikonvex tablett utan dragering, präglad med "AR" på ena sidan och med en brytskåra på den andra sidan cirka 17,0 mm x 7,5 mm (längd x bredd). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Symptomatisk behandling av

- smärta och inflammation vid
 - reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och akuta anfall av osteoartros samt spondyloartros
 - akut gikt
 - akuta muskuloskeletala tillstånd.
- smärta vid primär dysmenorré.

250 mg tabletter:

Pediatrik population:

Symtomatisk behandling av juvenil idiopatisk artrit hos barn från 6 års ålder (≥ 25 kg) och ungdomar.

500 mg tabletter:

Pediatrik population:

Symtomatisk behandling av juvenil idiopatisk artrit hos ungdomar från 12 års ålder (≥ 50 kg).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under den kortaste tid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Vuxna

Reumatiska sjukdomar

Det rekommenderade dosintervallet är från 500 mg till högst 1 000 mg naproxen per dag. Doseringen bör anpassas individuellt till det kliniska tillståndet. En enkeldos på 1 000 mg naproxen bör inte överskridas.

Symtomatisk behandling av smärta och inflammation vid reumatisk artrit, ankyloserande spondylit och akuta anfall av osteoartros samt spondyloartros liksom vid akuta muskuloskeletala tillstånd

Den initiala dosen och underhållsdosen är 500 mg naproxen per dag, som kan administreras antingen i två uppdelade doser (250 mg naproxen på morgonen och 250 mg naproxen på kvällen) eller som en enkeldos (antingen på morgon eller på kvällen). I följande fall rekommenderas en laddningsdos på 750 mg eller 1 g per dag under den akuta fasen:

- a) Hos patienter som rapporterar svår nattlig smärta eller stelhet på morgonen.
- b) Hos patienter som byter till Naproxen Accord från en hög dos av en annan antireumatisk substans.
- c) Vid osteoartrit när smärta är det huvudsakliga symtomet.

Symtomatisk behandling av smärta och inflammation vid akut gikt

Den rekommenderade startdosen är 750 mg och 500 mg efter 8 timmar, följt av 250 mg var åttonde timme tills attacken går över. (I detta fall är det motiverat att överskrida den högsta dagliga dosen på 1 000 mg vid detta enstaka tillfälle.)

Symtomatisk behandling av smärta vid primär dysmenorré

500 mg kan ges initialt, följt av 250 mg var sjätte till åttonde timme efter behov. En daglig dos på 1 250 mg bör inte överskridas.

Pediatrik population

Vid juvenil idiopatisk artrit: 10 mg/kg/dag som tas i två doser med 12-timmarsintervall. Den dagliga dosen för ungdomar bör inte överskrida 1 000 mg.

Naproxen Accord 250 mg tabletter är för användning till barn från 6 års ålder som väger minst 25 kg och till ungdomar.

Naproxen Accord 250 mg tabletter är inte avsedda för användning hos barn under 6 år eller som väger mindre än 25 kg.

Naproxen Accord 500 mg tabletter är för användning till ungdomar från 12 års ålder som väger minst 50 kg.

Naproxen Accord 500 mg tabletter är inte avsedda för användning hos barn under 12 år eller ungdomar som väger mindre än 50 kg.

Naproxen Accord är inte avsett för någon annan indikation än juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar under 18 år.

Behandlingslängd

Behandlingslängden bestäms av behandlande läkare.

Vid reumatiska sjukdomar kan det vara nödvändigt att ta Naproxen Accord under en längre tid.

Vid primär dysmenorré beror behandlingens varaktighet på respektive symtombild. Behandlingen med Naproxen Accord bör dock inte vara längre än några dagar.

Särskilda patientpopulationer

Äldre

Äldre patienter löper ökad risk för allvarliga konsekvenser av biverkningar. Om ett NSAID-läkemedel bedöms vara nödvändigt ska den lägsta effektiva dosen användas under kortast möjliga tid. Patienten ska övervakas regelbundet avseende gastrointestinal blödning under NSAID-behandlingen. Äldre patienter kräver särskilt noggrann medicinsk övervakning: Överdosis på grund av reducerad eliminering och ökad andel fritt läkemedel – som inte är bundet till plasmaprotein – bör förväntas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion:

Patienter med leversjukdom och hypoproteinemi löper också risk för naproxenöverdos på grund av en ökad andel fritt läkemedel som inte är bundet till plasmaprotein. Dessa patienter ska ges den lägsta dos som ändå är effektiv och övervakas. Naproxen är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion:

Dosreducering bör övervägas hos patienter med nedsatt njurfunktion vars kreatininclearance är större än 30 ml per minut för att undvika ackumulering av metaboliter. Naproxen är kontraindicerat hos patienter vars kreatininclearance är mindre än 30 ml per minut (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Administreringssätt

För oral administrering. Naproxen Accord ska tas med ett glas vatten, helst tillsammans med eller efter föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Historik med bronkospasmer, astma, angioödem, hudreaktioner eller akut rinit efter intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel).

Aktivt eller anamnes på återkommande magsår/blödning (två eller flera separata episoder med bevisad ulceration eller blödning).

Gastrointestinal blödning eller perforation i anamnesen i samband med tidigare NSAID-behandling.

Svår njur-, lever- eller hjärtsvikt.

Naproxen är kontraindicerat under graviditetens sista trimester (se avsnitt 4.6).

Blodbildningsrubbningar utan klar orsak.

Cerebrovaskulär blödning eller annan aktiv blödning.

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under den kortaste varaktighet som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 samt Gastrointestinala och kardiovaskulära risker nedan).

Patienter som får långvarig behandling med Naproxen Accord bör regelbundet kontrolleras avseende blodvärde, lever- och njurfunktion.

Äldre patienter och/eller försvagade patienter är särskilt känsliga för biverkningar av NSAID-läkemedel, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, vilket kan bli dödligt. Långvarig användning av NSAID-läkemedel hos dessa patienter rekommenderas ej. När långvarig behandling krävs ska patienterna kontrolleras regelbundet.

Naproxens antipyretiska och anti-inflammatoriska verkan kan minska feber och inflammation och därmed minska deras användbarhet som diagnostiska tecken.

Bronkospasm kan utlösas hos patienter som lider av eller tidigare har haft bronkial astma eller allergisk sjukdom.

Som med andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel kan förhöjning av ett eller flera levervärden förekomma. Leveravvikelse kan bero på överkänslighet snarare än direkt toxicitet. Svåra leverreaktioner, inklusive gulsot och hepatit (vissa fall av hepatit har varit dödliga) har rapporterats med detta läkemedel, precis som med andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel. Korsreaktivitet har rapporterats.

Naproxen minskar trombocytackumulering och förlänger blödningstiden. Denna effekt bör beaktas när blödningstiden fastställs.

Noggrann övervakning rekommenderas på grund av möjliga förändringar av vatten- och elektrolytbalansen omedelbart efter en större operation.

Särskild försiktighet (noggrann risk/nyttabedömning) krävs hos patienter med astma och allergiska sjukdomar såsom hösnuva, kronisk svullnad av nässlemhinnan, angioödem, urtikaria (inklusive anamnes på sådan) eller kroniskt obstruktiv luftvägssjukdom eftersom bronkospasm (astmaanfall) kan utlösas.

Gastrointestinal blödning, sårbildning och perforation

Gastrointestinal blödning, sårbildning och perforation, vilket kan bli dödligt, har rapporterats med alla NSAID-läkemedel när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga GI-händelser i anamnesen.

Risken för GI-blödning, sårbildning eller perforation är högre vid ökande NSAID-doser, hos patienter med magsår i anamnesen, särskilt om komplikationer i form av blödning eller perforation förekom (se avsnitt 4.3), samt hos äldre personer. Dessa patienter bör påbörja behandlingen med lägsta tillgängliga dos. Kombinationsbehandling med skyddande medel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, och även för patienter som kräver samtidigt lågdosbehandling med acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som sannolikt kan öka den gastrointestinala risken (se avsnitt 4.5).

Patienter med GI-toxicitet i anamnesen, i synnerhet äldre, bör rapportera eventuella ovanliga abdominella symtom (särskilt GI-blödning), särskilt i början av behandlingen.

Försiktighet bör rekommenderas för patienter som får samtidig medicinering som kan öka risken för sårbildning eller blödning, t.ex. perorala kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmande medel som acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

När GI-blödning eller sårbildning uppstår hos patienter som får naproxen ska behandlingen sättas ut.

NSAID-läkemedel ska ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal sjukdom i anamnesen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom), eftersom dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Effekter på njurarna

Rapporter om försämrad njurfunktion, njursvikt, akut interstitiell nefrit, hematuri, proteinuri, renal papillär nekros och ibland nefrotiskt syndrom i samband med naproxen har förekommit.

Naproxen kan påverka tester för 17-ketosteroider och 5-HIAA i urin, och ska därför sättas ut tillfälligt 48 timmar före provtagning.

Njursvikt kopplad till minskad prostaglandinproduktion

Administreringen av ett NSAID-läkemedel kan orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinproduktionen och utlösa njursvikt. Patienter som löper högst risk för en sådan reaktion är personer med nedsatt njurfunktion, nedsatt hjärtfunktion, leverdysfunktion, personer som tar diuretika, angiotensinkonverterande enzyminhämmare, angiotensin-II-receptorantagonister samt äldre. Njurfunktionen bör övervakas hos dessa patienter (se även avsnitt 4.3).

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom naproxen i stor utsträckning (95 %) utsöndras genom urinen via glomerulär filtrering bör det användas med stor försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (vars kreatininclearance är större än 30 ml per minut) och övervakning av serumkreatinin och/eller kreatininclearance rekommenderas. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade. Naproxen är kontraindicerat till patienter med en kreatininclearance mindre än 30 ml/minut.

Vissa patienter, särskilt de vars renala blodflöde är nedsatt, t.ex. vid extracellulär volymförlust, levercirros, natriumrestriktion, kongestiv hjärtsvikt och redan föreliggande njursjukdom, bör få sin njurfunktion bedömd före och under behandling med naproxen. Vissa äldre hos vilka försämrade njurfunktion kan förväntas, liksom patienter som använder diuretika, kan också tillhöra denna kategori. En minskning av den dagliga dosen bör övervägas för att undvika risken för omfattande ackumulering av naproxenmetaboliter hos dessa patienter.

Hematologiskt

Patienter med koagulationsrubbningar eller som får en läkemedelsbehandling som påverkar hemostasen bör observeras noggrant om läkemedel som innehåller naproxen administreras.

Patienter som löper hög risk för blödning och personer på full antikoagulationsbehandling (t.ex. dicumarolderivat) kan löpa ökad risk för blödning om de samtidigt får läkemedel som innehåller naproxen.

Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos känsliga personer. Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner kan förekomma hos patienter både med och utan tidigare överkänslighet eller exponering för acetylsalicylsyra, andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller läkemedel som innehåller naproxen. Sådana reaktioner kan också förekomma hos personer med angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit och näspolyper i anamnesen.

Anafylaktoida reaktioner, som anafylaxi, kan få dödlig utgång.

Effekter på ögonen

Studier har inte visat några förändringar i ögonen som kan hänföras till administrering av naproxen. I sällsynta fall har allvarliga ögonsjukdomar, inklusive papillit, retrobulbär optisk neurit och papillödem, rapporterats hos personer som använder NSAID-läkemedel inklusive naproxen, även något orsakssamband inte har kunnat fastställas. Patienter som utvecklar synstörningar under behandling med läkemedel som innehåller naproxen bör därför genomgå en oftalmologisk undersökning.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Lämplig övervakning och rådgivning krävs för patienter med hypertoni och/eller lindrig till måttlig kongestiv hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av coxiber och vissa NSAID-läkemedel (i synnerhet vid höga doser och långvarig behandling) kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om data tyder på att användning av naproxen (1 000 mg dagligen) kan vara förknippad med lägre risk, kan en viss risk inte uteslutas.

Patienter med okontrollerad hypertoni, kongestiv hjärtsvikt, fastställd ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med naproxen efter noggrant

övervägande. Liknande överväganden bör göras innan man sätter in mer långvarig behandling hos patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning).

SLE och blandad bindvävssjukdom

Hos patienter med systemisk lupus erytematosus (SLE) och blandad bindvävssjukdom kan det finnas en ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

Allvarliga hudbiverkningar (SCARs)

Allvarliga hudreaktioner, vilka kan vara livshotande eller dödliga, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats efter godkännande för försäljning i samband med användning av NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.8). Patienterna verkar löpa högst risk för sådana reaktioner tidigt i behandlingen, reaktionerna debuterade i de flesta fallen under den första behandlingsmånaden. Naproxen-tabletter bör sättas ut så snart hudutslag, sår i slemhinnan eller några andra tecken på överkänslighet först uppträder. Om patienten har utvecklat SJS, eller TEN eller DRESS vid användning av Naproxen Accord får behandling med Naproxen Accord inte återupptas utan ska avbrytas permanent.

I sällsynta fall kan varicella orsaka allvarliga infektiösa komplikationer i hud och mjukvävnad. Hittills har man inte kunnat utesluta att NSAID-läkemedel kan bidra till att potentiera sådana infektioner. Rekommendationen är därför att undvika att använda naproxen vid varicella.

Kombination med andra NSAID-läkemedel

Man bör undvika att kombinera naproxeninnehållande läkemedel och andra NSAID-läkemedel, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, på grund av den kumulativa risken för att inducera allvarliga NSAID-relaterade biverkningar.

Uterus

Försiktighet ska iakttas hos kvinnor med onormalt kraftig menstruationsblödning (t.ex. menorragi, metrorragi).

Porfyri

Hos patienter med inducerbar porfyri ska naproxen endast användas efter noggrann risk/nyttabedömning.

Huvudvärk orsakad av analgetikum

Olämplig, långvarig användning av höga doser av analgetika kan leda till huvudvärk som inte får behandlas med ökade doser av detta läkemedel. Patienterna ska vid behov informeras om detta.

Nefropati orsakad av analgetikum

Habituell användning av analgetika kan, särskilt om flera analgetika kombineras, leda till permanent njurskada med risk för njursvikt. Patienterna ska vid behov informeras om detta.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som inte rekommenderas:

Naproxen i kombination med	Möjliga reaktioner
Andra NSAID-läkemedel inklusive salicylater och coxiber	Ökad risk för biverkningar, i synnerhet risk för gastrointestinal blödning (kombinationen rekommenderas ej, se avsnitt 4.4).

Naproxen i kombination med	Möjliga reaktioner
Acetylsalicylsyra	Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen i mer än en dag i följd kan hämma effekten av acetylsalicylsyra i låg dos på trombocyternas aktivitet, och denna hämning kan hålla i sig i upp till flera dagar efter utsättning av naproxenbehandling. Den kliniska relevansen av denna interaktion är inte känd.
Kortikosteroider	Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (kombinationen rekommenderas ej).
Trombocythämmare	Ökad risk för gastrointestinal blödning (kombinationen rekommenderas ej).
Antikoagulantia	NSAID-läkemedel kan öka effekten av antikoagulantia – en ökad blödningsrisk är möjlig (övervakning av koagulationsstatus rekommenderas efter behov).
Litium	Ökade nivåer av litium i blodet (övervakning och dosjustering vid behov rekommenderas).
Takrolimus	Njursvikt (kombinationen ska undvikas).
Alkohol	Ökad risk och förvärrad gastrointestinal blödning samt biverkningar i centrala nervsystemet (kombinationen ska undvikas).
Mifepriston	Samtidig användning (under 8-12 dagar efter administrering av mifepriston) av naproxen och mifepriston ska undvikas, på grund av en risk att prostaglandinsyntetashämmare minskar effekten av mifepriston.

Kombinationer för vilka försiktighet bör iakttas:

Naproxen i kombination med	Möjliga reaktioner
Hjärtglykosider	Ökade nivåer av dessa i blodet (övervakning och dosjustering vid behov rekommenderas).
Kinoloner	Rapporter om kramper förekommer (mycket sällsynta).
Sulfonamider och sulfonylurea	Påverkar plasmanivåerna av naproxen. Patienter som samtidigt får naproxen och sulfonamid eller sulfonylurea ska vid behov observeras för dosjustering.
Zidovudin	Ökad risk för hemotoxicitet orsakade av ökade plasmanivåer av zidovudin.
Fenytoin	Möjligt ökade nivåer av fenytoin i blodet (lämplig övervakning och dosjustering vid behov rekommenderas).
Selektiva serotoninåterupptagshämmare	Ökad risk för gastrointestinala blödningar.
Probenecid Sulfinpyrazon	Försenad utsöndring av naproxen (dosminskning för naproxen och speciell övervakning rekommenderas).
Triamteren	Njursvikt.
Diuretika	Försämrade blodtryckssänkande effekt, ökad risk för njurskador (övervakning av blodtryck och njurfunktion rekommenderas och adekvat hydrering ska säkerställas).
Kaliumsparande diuretika	Effekten kan öka (övervakning av kaliumnivåer rekommenderas).
Blodtryckssänkande	Den blodtryckssänkande effekten kan minska (övervakning av blodtrycket rekommenderas).

ACE-hämmare Angiotensin II-receptorblockerare Betareceptorblockerare	Ökad risk för njurtoxicitet orsakad av hämning av cyklooxygenas (akut njursvikt är möjlig, särskilt hos äldre och uttorkade individer) och ökad risk för hyperkalemi (övervakning av njurfunktion och kaliumnivåer rekommenderas, och adekvat hydrering ska säkerställas).
Metotrexat	Administrering av naproxen inom 24 timmar före eller efter behandling med metotrexat kan leda till ökade nivåer av metotrexat i blodet och därmed en ökad toxicitet (denna kombination ska antingen undvikas eller så ska blodcellsantal samt leverfunktion och njurfunktion övervakas mycket noga).
Ciklosporin	Ökad risk för gastrointestinala skador, njurtoxicitet (undvik kombinationen eller använd lägre doser av naproxen; övervakning av njurfunktionen rekommenderas).
Orala diabetesläkemedel	Svängningar i blodglukosnivåerna kan inträffa (mer frekvent övervakning av blodglukosnivåerna rekommenderas).
Antacida	Fördröjt upptag av naproxen.

Behandlingen med naproxen bör sättas ut tillfälligt 72 timmar innan binjurefunktionstester utförs eftersom naproxen artefaktiskt kan påverka vissa tester av 17-ketogena steroider. På liknande sätt kan naproxen påverka vissa analyser av 5-hydroxiindolättiksyra.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har främst utförts på vuxna. Det finns sporadisk evidens för att likartade interaktioner är sannolika hos barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En hämmad prostaglandinsyntes kan ha en negativ effekt på graviditeten och/eller embryo-/fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på att användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet ger en ökad risk för missfall samt för hjärtsmissbildningar och gastroschis. Den absoluta risken för kardiovaskulära avvikelser ökade från under 1 % till ungefär 1,5 %. Risken tros öka med högre doser och längre behandlingstid.

Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visats resultera i ökad pre- och postimplantatorisk förlust och embryo-/fosterdöd. Därutöver har ökade incidenser av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos djur som fått prostaglandinsynteshämmare under perioden då organen utvecklas.

Från och med den 20:e graviditetsveckan kan användning av Naproxen Accord orsaka oligohydramnios på grund av bristande njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort efter behandlingsstart och är oftast reversibelt efter utsättning. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under den andra trimestern, som till största delen återgick efter avslutad behandling. Under den första och andra graviditetstrimestern ska naproxen därför inte ges om det inte är absolut nödvändigt. Om naproxen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under graviditetens andra eller tredje trimester, ska dosen hållas så låg som möjligt och behandlingens längden vara så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av ductus arteriosus vid exponering för Naproxen Accord i flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Naproxen Accord ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Prostaglandinsynteshämmare som används under den tredje trimestern av graviditeten kan ge följande effekter på fostret:

- kardiopulmonell toxicitet (prematur konstriktion/förslutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni)
- renal dysfunktion (se ovan)

Modern och det nyfödda barnet kan i slutet av graviditeten vara utsatt för:

- möjlig förlängning av blödningstiden, en trombocyttaggregationshämmande effekt, som kan inträffa även vid mycket låga doser
- hämning av livmoderns sammandragningar som leder till försenad eller förlängd förlossning

Som en konsekvens av detta är naproxen kontraindicerat under graviditetens tredje trimester.

Naproxen ska inte ges postpartum eftersom det kan försena tillbakabildningen av livmodern.

Amning

Små mängder naproxen utsöndras i bröstmjolk. Användning av Naproxen Accord under amning bör undvikas i förebyggande syfte.

Fertilitet

Användning av naproxen kan försämra fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning bör utsättning av naproxen övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Naproxen har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa patienter kan uppleva sömnhet, yrsel, svindel, sömnlöshet, dåsigheit och synstörningar eller depression vid användning av Naproxen Accord. Om patienter upplever dessa eller liknande biverkningar bör de inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste observerade biverkningarna var av gastrointestinal natur. Peptiska sår, perforation eller gastrointestinal blödning, ibland dödlig, kan uppkomma – särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, uppblåsthet, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit och försämring av kolit och Crohns sjukdom har rapporterats efter användning av läkemedlet. Gastrit har observerats mindre frekvent.

Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska studier och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID-läkemedel, särskilt vid höga doser och under långvarig behandling, kan vara förenad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke).

Rapporterade biverkningsfrekvenser är baserade på följande kategorier:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Mycket sällsynta	($< 1/10\,000$)
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Liksom andra NSAID-läkemedel kan naproxen orsaka följande biverkningar:

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<u>Blodet och lymfsystemet</u>	Mindre vanliga	Förändringar av antalet blodkroppar Eosinofili
	Mycket sällsynta	Aplastisk eller hemolytisk anemi, trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, agranulocytos.

		Följande prodromalstadier kan uppkomma: feber, halsont, yttlig inflammation i munslemhinnan, influensaliknande symtom såsom trötthet, näsblödning och hudblödning. Blodstatus bör kontrolleras regelbundet under långtidsanvändning.
	Ingen känd frekvens	Neutropeni
<u>Immunsystemet</u>	Vanliga	Utslag, klåda
	Mycket sällsynta	Anafylaktiska eller anafylaktoida systemiska reaktioner – svår och plötslig hypotoni, ökad eller minskad hjärtfrekvens, ovanlig trötthet eller svaghet, ångest, agitation, medvetlöshet, svårighet att andas eller svälja, klåda, urtikaria med eller utan angioödem, hudrodnad, illamående, kräkningar, koliksmärtor eller diarré upp till livshotande chock
<u>Metabolism och nutrition</u>	Ingen känd frekvens	Hyperkalemi
<u>Psykiatriska tillstånd</u>	Vanliga	Depression, avvikande drömmar, insomni
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Vanliga	Huvudvärk, yrsel, CNS-störningar såsom agitation, irritabilitet, sömnstörningar, trötthet, perceptionsstörningar, kognitiv dysfunktion
	Mycket sällsynta	Krampanfall Aseptisk meningit hos patienter med autoimmuna sjukdomar (SLE, blandad bindvävssjukdom), neurit
	Ingen känd frekvens	Parestesi
<u>Ögon</u>	Mycket sällsynta	Synstörningar
	Ingen känd frekvens	Linssvullnad och papillödem, hornhinnegrumling, papillit
<u>Öron och balansorgan</u>	Vanliga	Tinnitus, nedsatt hörsel, vertigo
<u>Hjärtat</u>	Mycket sällsynta	Hypertoni, takykardi, palpitationer, hjärtsvikt
<u>Blodkärl</u>	Mycket sällsynta	Vaskulit
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Bronkospasm, astmaanfall (med eller utan blodtrycksfall), eosinofil pneumoni
	Ingen känd frekvens	Lungödem
<u>Magtarmkanalen</u>	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, halsbränna, magsmärtor, mättnad, förstoppning eller diarré och mindre blodförlust i magtarmkanalen som, i undantagsfall, kan orsaka anemi.
	Vanliga	Gastrointestinala sår (som kan åtföljas av blödning och perforation)
	Mindre vanliga	Hematemes, melena eller blodig diarré, symtom från nedre delen av buken (t.ex. blödande kolit eller försämring av Crohns sjukdom/ulcerös kolit), stomatit, esofageala lesioner, gasbildning, gastrit
	Ingen känd frekvens	Pankreatit

<u>Lever och gallvägar</u>	Mindre vanliga	Förändringar av leverfunktion med transaminasökning
	Mycket sällsynta	Hepatit (med eller utan gulsot, kan i enstaka fall vara fulminant), leverskada, särskilt efter långvarig behandling
	Ingen känd frekvens	Gulsot
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	Vanliga	Svettning, ekkymos, purpura
	Mindre vanliga	Alopeci (vanligtvis reversibel), fotodermatit (kan inkludera blåsbildning)
	Sällsynta	Epidermolysis bullosa-liknande reaktioner
	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner såsom hudutslag, erythema multiforme, i isolerade fall manifesterade som svåra former, t.ex. Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolis
	Ingen känd frekvens	Erythema nodosum, lichen planus, systemisk lupus erythematosus (SLE), urtikaria, pustulär reaktion, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4) Fixt läkemedelsutslag
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	Mindre vanliga	Myalgi, muskelsvaghet
	Mycket sällsynta	Försämring av infektionsrelaterad inflammation (t.ex. utveckling av nekrotiserande fasciit) har beskrivits i tidsrelation till systemisk användning av NSAID-läkemedel
<u>Njurar och urinvägar</u>	Vanliga	Perifert ödem, särskilt hos patienter med hypertoni
	Mindre vanliga	Akut njursvikt, nefrotiskt syndrom eller interstitiell nefrit
	Mycket sällsynta	Njurskada (papillär nekros), särskilt under långtidsbehandling, hyperurikemi
	Ingen känd frekvens	Hematuri, glomerulonefrit
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</u>	Ingen känd frekvens	Kvinnlig infertilitet
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Vanliga	Törst
	Mindre vanliga	Pyrexia (feber och frossa), sjukdomskänsla
	Ingen känd frekvens	Ödem
<u>Undersökningar och provtagningar</u>	Ingen känd frekvens	Förhöjt serumkreatinin. Naproxen kan påverka laboratorieprover – se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn och ungdomar liknar de hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom:

Symtom på överdosering kan inkludera CNS-störningar inklusive huvudvärk, yrsel eller ostadighetskänsla, medvetlöshet, epigastrisk smärta och bukobehag, dyspepsi, illamående, kräkningar, övergående förändring av leverfunktion, hypoprotrombinemi, nedsatt njurfunktion, metabolisk acidosis, apné och desorientering. Naproxen kan absorberas snabbt. Höga och tidiga läkemedelskoncentrationer i blodet bör förväntas. Ett fåtal patienter har upplevt krampanfall, men det är fortfarande oklart om dessa orsakades av behandling med naproxen. Gastrointestinal blödning kan också uppkomma. Hypertoni, akut njursvikt, andningsdepression och koma kan uppkomma, men är sällsynta. Anafylaktiska reaktioner har beskrivits efter behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och kan också uppkomma efter överdosering.

Behandling:

Patienterna ska behandlas symtomatiskt efter behov. Det finns ingen specifik antidot. Inom en timme efter intag av en eventuellt toxisk mängd bör aktivt kol övervägas. Forcerad diures, alkalisering av urin, hemodialys eller hemoperfusion är sannolikt olämpliga på grund av naproxens höga proteinbindning. Alternativt kan magsköljning övervägas hos vuxna inom en timme efter intag av en potentiellt livshotande överdos.

God urinproduktion ska säkerställas.

Njur- och leverfunktionen ska övervakas noga.

Patienterna ska observeras i minst fyra timmar efter intag av potentiellt toxiska mängder.

Täta eller långvariga konvulsioner bör behandlas med intravenöst diazepam.

Andra åtgärder kan vara indicerade beroende på patientens kliniska tillstånd.

Hemodialys minskar inte plasmakoncentrationen av naproxen på grund av den höga graden av proteinbindning. Hemodialys kan dock ändå vara lämpligt hos en patient med njursvikt som har tagit naproxen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel. ATC-kod: M01AE02

Naproxen är ett icke-steroid, anti-inflammatoriskt läkemedel (NSAID) som i konventionella inflammatoriska djurmodeller har bevisats ge effekt via hämning av prostaglandinsyntesen. Hos människor minskar naproxen inflammatorisk smärta, svullnad och feber.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas en del av naproxendosen från magsäcken, och återstoden absorberas därefter helt från tunntarmen. Terapeutiska plasmakoncentrationer uppnås cirka 2-4 timmar efter dosering.

Distribution

Patienter med nedsatt njurfunktion tenderar att ha lägre plasmanivåer och de med nedsatt leverfunktion tenderar att ha högre plasmanivåer.

Halveringstiden hos friska individer och patienter med njursjukdom är 10 till 18 timmar. Äldre personer visade ingen förändring av halveringstiden, medan de med nedsatt leverfunktion visar en ökning.

Över 99 % av naproxen är reversibelt bundet till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

95 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen både som oförändrat läkemedel och som 6-O-desmetylnaproxen antingen som fritt läkemedel eller i konjugerad form.

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen för naproxen hos barn liknar profilen hos vuxna, men clearance är högre i den här åldersgruppen jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Naproxen administrerades tillsammans med föda till Sprague-Dawley-råttor i 24 månader vid doser på 8, 16 och 24 mg/kg/dag. Naproxen var inte karcinogent i råttor.

Mutagenicitet

Mutagenicitet observerades inte i tester på *Salmonella typhimurium* (5 cellinjer), *Sachharomyces cerevisiae* (1 cellinje) och muslymfom.

Fertilitet

Naproxen påverkade inte fertiliteten hos råttor vid peroral administrering vid doser på 30 mg/kg/dag till hanar och 20 mg/kg/dag till honor.

Teratogenicitet

Naproxen var inte teratogent vid peroral administrering vid doser på 20 mg/kg/dag under organogenes till råttor och kanin.

Perinatal/postnatal reproduktion

Peroral administrering av naproxen till dräktiga råttor vid doser på 2, 10 och 20 mg/kg/dag under dräktighetens tredje trimester ledde till svårt förlossningsarbete. Detta är kända effekter av denna klass av substanser och har påvisats i dräktiga råttor med acetylsalicylsyra och indometacin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Naproxen Accord 250 mg tabletter:

Blister av klar PVC-aluminium finns i förpackningsstorlekar på 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Naproxen Accord 500 mg tabletter:

Blister av klar PVC-aluminium finns i förpackningsstorlekar på 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg MTnr: 61241

500 mg MTnr: 61242

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-08-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-15

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se