

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Naproxen Apofri 250 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller naproxen 250 mg.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 17 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Rund, gul, flat tablett med fasad kant. Diameter 10 mm och märkt "250" på ena sidan och en skåra på den andra sidan. Skåran är inte avsedd för delning av tabletten.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit. Juvenil reumatoid artrit. Artros. Mb Bechterew. Dysmenorré utan organisk orsak. Akuta anfall av migrän. Akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandlingen bör inledas med lägst förmodade effektiva dos, för att senare kunna justeras med avseende på terapisvar och eventuella biverkningar. Vid långtidsbehandling bör en låg underhållsdos eftersträvas. Risker för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Reumatiska sjukdomar och akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet:

Vuxna: 250-500 mg morgon och kväll, högst 1 000 mg/dygn. Patienter med uttalad morgonstelhet och/eller nattvärk ges 500 mg vid sänggåendet. För patienter på underhållsdos 1 000 mg rekommenderas doseringen 500 mg morgon och kväll. Vissa patienter kan dock inta 750-1000 mg en gång per dag. Vid dosering 1 000 mg som engångsdos rekommenderas intag på kvällen.

Akuta anfall av migrän:

Initialt 750 mg, sedan 250 mg vid behov. Maximaldos 1250 mg per dygn. Det är väsentligt att Naproxen Apofri tas vid första tecken på migrän.

Dysmenorré:

250-500 mg vid behov, dock högst 1250 mg/dygn. Behandlingen påbörjas vid första tecken på menstruationsbesvär.

Pediatrik population

Naproxen Apofri 250 mg tablett är, trots skåra, inte delbar i två lika stora doser och skall därför inte användas till barn under 50 kg. Till denna patientpopulation rekommenderas andra produkter. Till barn över 50 kg ges vuxendos. Naproxen Apofri rekommenderas inte till barn under 12 år vid akuta smärttillstånd.

Äldre

En lägre dos rekommenderas (se avsnitt 4.4). Naproxen Apofri 250 mg tablett kan, trots skåra, ej delas i två lika stora doser vilket omöjliggör en eventuell titrering av doser mindre än 250 mg.

Nedsatt njurfunktion:

Naproxen ska ges med lägsta effektiva dos till patienter med lätt nedsatt njurfunktion och njurfunktionen måste följas noggrant. Naproxen ska om möjligt undvikas till patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning och är kontraindicerat vid allvarlig njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 4.4). Naproxen Apofri 250 mg tablett kan, trots skåra, ej delas i två lika stora doser vilket omöjliggör en eventuell titrering av doser mindre än 250 mg.

Nedsatt leverfunktion:

Naproxen ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Naproxen ska om möjligt undvikas till patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning och är kontraindicerat vid cirrotisk leversjukdom (se avsnitt 4.3). Naproxen Apofri 250 mg tablett kan, trots skåra, ej delas i två lika stora doser vilket omöjliggör en eventuell titrering av doser mindre än 250 mg.

Administreringssätt:

Naproxen Apofri administreras oralt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

På grund av korsreaktion skall Naproxen Apofri inte ges till patienter som fått symtom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av ickesteroid natur. Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet. Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation relaterad till behandling med NSAID-preparat. Aktivt eller tidigare anamnes på återkommande peptiskt sår/blödning (två eller flera distinkta episoder av påvisad sårbildning eller blödning). Levercirrhos. Svår hjärtsvikt och svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/minut). Tredje trimestern av graviditeten.

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig användning av Naproxen Apofri och andra NSAID, inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2 (COX 2 hämmare) bör undvikas.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Försiktighet skall iakttas vid behandling av patienter med astma, mag-tarmsjukdomar i anamnesen, SLE, hematologiska rubbningar, koagulationsrubbningar eller inflammatoriska tarmsjukdomar.

Vid behandling av patienter med lätt till måttlig hjärtsvikt, njursjukdom eller leversjukdom, speciellt vid samtidig diuretikabehandling, måste risken för vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas. Naproxen ska om möjligt undvikas hos patienter med måttlig till allvarlig njurfunktionsnedsättning eller allvarlig leversvikt. Försiktighet ska iakttas när behandling med naproxen inleds till patienter med avsevärd dehydrering. Som med andra NSAID har långtidsbehandling med naproxen orsakat papillär njurnekros och andra patologiska njurförändringar. Njurtoxicitet har också setts hos patienter för vilka renala prostaglandiner har en kompensatorisk roll i upprätthållandet av renal perfusion. Hos dessa patienter, kan administrering av NSAID orsaka en dosberoende reduktion i prostaglandinbildningen och sekundärt i renalt blodflöde, vilket kan påskynda en renal dekompenisering. De patienter som löper störst risk att drabbas av denna reaktion är de som har nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, de som behandlas med diuretika och ACE-hämmare och äldre patienter. Avbrytande av NSAID-behandling ger vanligtvis återhämtning till det tillstånd som rådde innan behandling påbörjades. Naproxen kan öka risken för försämrad njurfunktion i samband med behandling med ACE-hämmare.

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala. En studie antyder att mängden fritt naproxen i serum ökar hos äldre trots att den totala serumkoncentrationen är oförändrad. Konsekvenserna, t ex gastrointestinal blödning och/eller perforation, blir ofta allvarligare och kan uppträda när som helst under behandlingen utan varningssymtom och utan att de förekommit tidigare. Det är också mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion.

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara fatala, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID och har inträffat oavsett behandlingstid, med eller utan varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid ökade doser av NSAID hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer), och hos äldre patienter. Patienter med nämnda riskfaktorer bör börja behandling på lägsta möjliga dos.

Behandling med slemhinneskyddande läkemedel (t ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, men också för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan öka risken för att få gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska informeras om att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen och att om sådana uppträder ta kontakt med sjukvården.

Försiktighet bör iakttas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulcerationer eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Behandling med Naproxen Apofri ska avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration.

NSAID bör ges med försiktighet till patienter med anamnes på gastrointestinal sjukdom såsom ulcerös colit och Crohns sjukdom, då dessa tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8).

I avvaktan på ytterligare klinisk dokumentation rekommenderas ej behandling av barn under 5 år med Naproxen Apofri.

Naproxen kan minska fertiliteten (tillfälligt och under pågående användning) och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. Hos kvinnor med problem att bli gravida eller som genomgår fertilitetsutredning bör utsättande av Naproxen övervägas.

Naproxen kan påverka tester av 17-ketogena steroider och 5-HIAA i urin och bör tillfälligt utsättas 48 timmar före provtagning.

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnssons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Risken är störst i början av behandlingen att drabbas av denna typ av reaktioner, majoriteten av fall har inträffat under första behandlingsmånaden. Behandling med Naproxen Apofri ska sättas ut vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet. Om patienten har utvecklat SJS, eller TEN eller DRESS vid användning av Naproxen Apofri, får behandling med Naproxen Apofri inte återinsättas och ska sättas ut permanent.

I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i vattkoppor. Än så länge kan NSAIDs bidragande roll i försämringen av dessa infektioner inte uteslutas. Därför rekommenderas det att undvika behandling med Naproxen Apofri vid vattkoppor.

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig 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 (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Även om data tyder på att användning av naproxen (1000 mg dagligen) kan medföra en lägre sådan risk, kan viss risk inte helt uteslutas.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med naproxen efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Naproxen Apofri bör undvikas:

Warfarin

NSAID-preparat hämmar trombocyttaggregationen och skadar slemhinnan i gastrointestinalkanalen vilket torde öka risken för gastrointestinala blödningar hos patienter som står på antikoagulantia. Aktuella epidemiologiska studier visar att risken för blödande magsår är speciellt stor vid samtidig användning av NSAID och warfarin. Kombinationen bör därför undvikas. Man har nyligen visat att denna interaktion även kan ha en metabolisk komponent i det att NSAID och warfarin metaboliseras av samma enzym, CYP 2 C9. NSAID hämmar metabolismen av antikoagulantia *in vitro*. Interaktionspotentialen är störst för fenylobutazon följt av diklofenak och ibuprofen. Övriga medel är inte undersökta (se avsnitt 4.4).

Metotrexat, högdos

Organiska syror såsom NSAID kan minska clearance av metotrexat som en följd av att den tubulära sekretionen av metotrexat hämmas samt av en viss metabolisk interaktion. Därför skall man vid *högdosbehandling med metotrexat* alltid undvika samtidig förskrivning av NSAID-preparat.

Tiklopidin

NSAID-preparat bör ej kombineras med tiklopidin på grund av additiv hämning av trombocytfunktionen.

NSAID-preparat och ASA

Naproxen i kombination med andra NSAID-preparat rekommenderas inte på grund av en ökad kumulativ risk för allvarliga NSAID-relaterade biverkningar.

Följande kombinationer med Naproxen Apofri kan kräva dosanpassning eller speciell uppföljning av patienten:

Metotrexat, lågdos

Försiktighet bör iaktas om både NSAID och metotrexat ges inom 24 timmar, då plasmahalten av metotrexat kan öka och resultera i ökad toxicitet. Risken för en eventuell interaktion mellan NSAID-preparat och metotrexat måste således övervägas även vid lågdosbehandling med metotrexat. Möjligen är patienter med nedsatt njurfunktion en riskgrupp för denna interaktion. När kombinationsbehandling genomförs bör njurfunktionen följas.

Litium

Naproxen minskar litiums renala clearance. Härigenom stiger litium-halterna i serum med upp till 40%. På grund av Litiums mycket låga terapeutiska index bör kombinationen av litium och NSAID undvikas såvida inte frekventa kontroller av serumhalten av litium kan genomföras och eventuell reduktion av litiumdosen göras.

Ciklosporin

Administrering av NSAID samtidigt med ciklosporin anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyklin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

Probenecid

Probenecid anses förlänga halveringstiden av naproxen.

Takrolimus

Administrering av NSAID-läkemedel samtidigt med takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyklin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

NSAID-preparat kan reducera effekten av diuretika och blodtryckssänkande medel.

Loop-diuretika, tiazidderivat

NSAID (propionsyraderivat) har visats kunna motverka den diuretiska effekten av furosemid respektive bumetanid (loop-diuretika), möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. NSAID kan även minska den antihypertensiva effekten av tiazidderivat. Diuretika kan öka nefrotoxiciteten orsakad av NSAID.

Betareceptorblockerande medel.

NSAID motverkar den antihypertensiva effekten av betareceptorblockerande medel. Dock är det främst indometacin som har studerats.

ACE-hämmare och angiotensin II antagonister

Ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, finns för patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerad patient och/eller äldre patient) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister ges samtidigt med NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas-2 hämmare. Kombinationen bör därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, speciellt äldre. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.4)

Kortikosteroider

Samtidig behandling ökar risken för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).

Trombocytaggregationshämmare

Samtidig behandling ökar risken för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Klopidogrel

I experimentella studier ökade klopidogrel naproxeninducerade gastrointestinala blodförluster. Gäller sannolikt alla NSAID-preparat.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI

SSRI och NSAID medför var för sig en ökad blödningsrisk, t.ex. från gastro-intestinalkanalen. Denna risk ökar vid kombinationsbehandling. Mekanismen kan eventuellt sammanhålla med ett minskat upptag av serotonin i trombocyterna.

Den kliniska betydelsen av följande kombinationer med Naproxen Apofri är ännu ej fastställd:

Antacida, kolestyramin eller föda kan fördröja absorptionen av naproxen utan att absorberad mängd minskar.

Acetylsalicylsyra

Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen under mer än en dag i följd kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocytaktiviteten. Denna hämning kan kvarstå i upp till flera dagar efter avslutad behandling med naproxen. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är okänd.

4.6 Gravitet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal utveckling/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtsmissbildning efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre-och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av Naproxen Apofri orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska Naproxen Apofri därför inte ges om det inte är helt nödvändigt. Om Naproxen Apofri används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för naproxen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Naproxen Apofri ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (förtidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten (se ovan).

Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

- Ökad blödningstid.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad / förlängd förlossning

Ovanstående medför att Naproxen Apofri är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Naproxen passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Fertilitet

Användning av naproxen, som alla läkemedel som hämmar cyclooxygenas / prostaglandinsyntes, kan försämra fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. För kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller genomgår utredning för infertilitet, bör utsättning av Naproxen Apofri övervägas (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med naproxen kan biverkningar som synstörningar och yrsel förekomma. Detta bör beaktas vid tillfällen då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är i huvudsak kopplade till den farmakologiska effekten av naproxen på prostaglandinsyntesen. Gastrointestinala biverkningar såsom dyspepsi, magsmärtor och illamående är de mest frekvent rapporterade biverkningarna.

Biverkningarna är sammanställda enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens. Följande frekvenskategorier används:

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

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Trombocytopeni, granulocytopeni, leukopeni, aplastisk och hemolytisk anemi, agranulocytos
Metabolism	Sällsynta	Hyperkalemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Insomningssvårigheter, koncentrationssvårigheter
	Sällsynta	Kognitiva störningar, depression, mardrömmar, lätt oro, myalgi
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Aseptisk meningit
Ögon	Vanliga	Synstörningar
Öron och balansorgan	Vanliga	Öronsusningar
	Mindre vanliga	Hörselnedsättning
Blodkärl	Vanliga	Vätskeretention, palpitationer, ödem
	Sällsynta	Vaskulit, hjärtsvikt, hypertoni, pulmonärt ödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	Astma, dyspné
	Sällsynta	Eosinofil pneumonit
Magtarmkanalen	Vanliga	Dyspepsi, buksmärtor,

		illamående, diarré, förstoppning, halsbränna, stomatit
	Mindre vanliga	Gastrointestinal blödning, magsår, ulcerativ stomatit, gastrit
	Sällsynta	Kolit, perforation, kräkningar, melena, esofagit, pankreatit, hematemes, flatulens, försämring av ulcerös kolit, försämring av Chrons sjukdom
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Leverpåverkan
	Sällsynta	Toxisk hepatit (i isolerade fall fatal)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Njurspåverkan
	Sällsynta	Hematuri
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Exantem, huderosioner
	Mindre vanliga	Urtikaria, fotosensitivitet inklusive pseudoporfyri
	Sällsynta	Svåra mucocutana hudreaktioner t ex Stevens-Johnsons syndrom, angioneurotiskt ödem, erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4) Fixt läkemedelsutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Dåsighet, yrsel, huvudvärk, törst och svettningar
	Mindre vanliga	Håravfall, feber
	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, kramper, muskelsvaghet

Vid tecken på pseudoporfyri bör behandlingen avslutas och patienten följas upp.

Förhöjda leverfunktionsvärden har i vissa fall rapporterats för icke steroida antiinflammatoriska läkemedel.

I sällsynta fall förekommer allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner i samband med vattkoppor.

Natriumretention har ej rapporterats i metaboliska studier, men det är möjligt att patienter med misstänkt eller verifierad hjärtsvikt löper större risk vid medicinering med Naproxen Apofri.

Naproxen hämmar trombocyttaggregationen och förlänger blödningstiden.

Gastroduodenalsår, perforation eller gastrointestinal blödning kan ibland vara dödlig, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt 4.4).

Rapportering av 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: 1 g till 7-åring gav ej några symtom. 12,5 och 25 g till vuxna som ventrikeltömts gav måttlig intoxikation. Dock har vuxna fått njurpåverkan efter 3,75-5 g och en annan utvecklade måttlig intoxikation efter 6,25 g. 12,5 g till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Symtom: Illamående, kräkningar, buksmärtor. Huvudvärk, yrsel, slöhet, tinnitus. Takykardi, palpitationer. Vid höga doser desorientering, motorisk oro, aggressivitet, eventuellt kramper. Njurpåverkan, metabolisk acidosis. Hypoprotrombinemi. Eventuellt hypokalemi, leukocytos.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Antacida vid behov. Korrektur av syrabas- och elektrolyttrubbningar. Sörj för god diures. Vid kramper ges diazepam. Symtomatisk terapi i övrigt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Naproxen Apofri tillhör gruppen ickesteroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID). Naproxen är ett propionsyraderivat med det kemiska namnet (S)-2-(6-metoxi-2-naftyl) propionsyra. Naproxen har även analgetiska och antipyretiska egenskaper.

Naproxen hämmar prostaglandinsyntesen. Naproxen har effekt på hyperkontraktiliteten i uterus och sänker förhöjt basaltonus i samband med dysmenorré. Naproxen förlänger blödningstiden och hämmar trombocytaggregationen.

Naproxen hämmar den renala prostacyklinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan

den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt. Se under 4.3 Kontraindikationer respektive 4.4 Varningar och försiktighetsmått.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Naproxen absorberas snabbt och fullständigt oavsett beredningsform.

Maximal plasmakoncentration uppnås efter cirka 2 timmar. Steady state uppnås efter 4-5 doser. Absorptionen påverkas vanligen inte av samtidigt intag av antacida eller föda.

Distribution och metabolism

Bindning till serumalbumin är >99% vid terapeutisk dos. Distributionsvolymen är liten, cirka 0,1 l/kg kroppsvikt. Cirka 30 % av naproxen metaboliseras till 6-O-desmetylnaproxen, som ej är farmakologiskt aktiv.

Eliminering

Halveringstiden i plasma är 10-17 timmar. Naproxen utsöndras huvudsakligen via urinen och endast i små mängder (1-2%) via feces. Hos människa återfinns huvudsakligen intakt naproxen i blodet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data tyder inte på några speciella risker för människa baserat på konventionella djurstudier avseende gentoxicitet, karcinogenicitet, embryofetal toxicitet och fertilitet utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

Naproxen har studerats *in vitro* och *in vivo* för mutagenicitet, men inga relevanta tecken på någon mutagen potential observerades. Inga carcinogena effekter av naproxen har upptäckts i studier på råttor.

Naproxen (20 mg/kg/dag) visade inga teratogena effekter i studier på råttor och kanin.

De viktigaste fynden vid toxicitetsstudier på djur med höga orala upprepade doser var gastrointestinal irritation och njurskada, vilka båda tillskrevs hämning av prostaglandinsyntesen. Oral administrering i peri- och postnatale studier av naproxen (2, 10 and 20mg/kg/dag) till dräktiga råttor under den tredje graviditets trimestern ledde till svår förlossning. Detta är en känd effekt för denna klass av föreningar.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylcellulosa
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumtrisilikat
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/PVC blister innehållande 10, 20, 30, 40, 50, 100, 105, 200, 300, 400 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB

Box 120

182 12 Danderyd

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

54454

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-02-21/2022-02-21

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-07