

PRODUKTRESUME

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naproxen Orion 250 mg tabletter
Naproxen Orion 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt

Varje Naproxen Orion 250 mg tablett innehåller 60,83 mg laktos (som laktosmonohydrat).
Varje Naproxen Orion 500 mg tablett innehåller 121,66 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Naproxen Orion 250 mg tabletter:

Gulfärgade, fläckiga, bikonvexa, fasade kanter, rund form (diameter 10,5 mm), odragerade tabletter präglade med "T" & "18" på vardera sidan av brytskåran på den ena sidan och släta på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Naproxen Orion 500 mg tabletter:

Gulfärgade, fläckiga, bikonvexa, kapselformade, odragerade tabletter präglade med "T" & "20" på vardera sidan av brytskåran på den ena sidan och släta på den andra sidan. Storleken är 18,5 mm x 8 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Behandling av reumatoid artrit, osteoartrit (degenerativ artrit), ankyloserande spondylit, akut gikt, akut muskel- och skelettsjukdomar och dysmenorré.

Barn:

Juvenil reumatoid artrit

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Vuxna

Reumatoid artrit, osteoartrit och ankyloserande spondylit

500 mg till 1 g uppdelat på 2 doser med 12 timmars intervall eller alternativt som en engångsdos. I följande fall rekommenderas en laddningsdos på 750 mg eller 1 g per dag för den akuta fasen:

- a. Hos patienter med svår smärta nattetid och/eller morgonstelhet.
- b. Hos patienter som bytte till naproxen från en hög dos av annan antireumatisk substans.
- c. Vid osteoartrit där smärta är det dominerande symtomet.

Akut gikt

Startdos på 750 mg, sedan 500 mg efter 8 timmar, efter detta 250 mg var 8:e timme tills krisen har passerat.

Akuta muskuloskeletala sjukdomar och dysmenorré

Startdos på 500 mg följt av 250 mg vid 6–8 timmars intervall efter behov, med en maximal daglig dos efter den första dagen av 1250 mg.

Äldre

Studier visar att även om den totala plasmakoncentrationen av naproxen är oförändrad är den obundna plasmafraktionen av naproxen högre hos äldre. Innebörden av detta fynd för doseringen av naproxen är okänd. I likhet med andra läkemedel som används hos äldre rekommenderas det att använda lägsta effektiva dos och under kortast möjliga tid, då äldre människor är mer benägna att drabbas av biverkningar. Patienten bör kontrolleras regelbundet för gastrointestinal blödning under NSAID-behandling. För effekten av minskad eliminering hos äldre, se avsnitt 4.4.

Barn (över 5 år, över 25 kg)

För juvenil reumatoid artrit: 10 mg/kg/dag fördelat på 2 doser med 12 timmars mellanrum.

Naproxen rekommenderas inte för användning vid andra indikationer på barn under 16 år.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

En lägre dos bör övervägas hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Naproxen är kontraindicerad hos patienter med ett kreatininclearance mindre än 30 ml/min eftersom ansamling av naproxens metaboliter har setts hos patienter med svår njursvikt eller hos de på dialys (se avsnitt 4.3).

Behandlingen bör ses över med jämna mellanrum och avbrytas om ingen nytta kan påvisas eller intolerans uppstår.

Administreringssätt

Ska sväljas.

Tas företrädesvis med eller efter matintag.

4.3 Kontraindikationer

Aktiv, eller historia av ulcus, eller aktiv gastrointestinal blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning). Historia av gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare behandling med NSAID.

Överkänslighet mot naproxen, naproxennatrium eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Då det finns en risk för korsreaktion bör naproxen inte ges till patienter där acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska/smärtstillande läkemedel har orsakat tillstånd såsom astma, rinit, näspolyper eller urtikaria. Dessa reaktioner kan vara fatala. Allvarliga anafylaktiska reaktioner till naproxen har rapporterats hos dessa patienter.

- Allvarlig njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Allvarlig hjärtsvikt.
- Allvarlig leversvikt.

Naproxen är kontraindicerad under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

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 avsnitten om magtarmkanal- och hjärta/kärl-risker nedan). Naproxen bör ges under noggrann övervakning till patienter med tidigare gastrointestinala besvär och patienter med koagulationsdefekter och de på långtidsbehandling med NSAID.

Bronkospasm kan framkallas hos patienter som lider av eller som har bronkialastma eller allergiska sjukdomar eller överkänslighet mot acetylsalicylsyra i sin sjukdomshistoria.

Som med andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel kan förhöjning av ett eller flera leverfunktionsvärden uppstå. Onormal leverfunktion kan uppstå som en följd av överkänslighet snarare än direkt toxicitet. Det finns rapporter om allvarliga leverreaktioner, inklusive gulsot och hepatit (i vissa fall har det varit dödliga fall av hepatit) med detta läkemedel såsom med andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. Korsreaktioner har rapporterats.

SLE och blandad bindvävssjukdom

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

Naproxen minskar trombocyttaggregationen och förlänger blödningstiden. Patienter som använder antikoagulationsläkemedel bör noggrant övervakas under användning av naproxen.

Patienter som använder kumarinderivat eller heparin i kombination med naproxen löper en ökad risk för blödning. I sådant fall bör fördelarna noga vägas mot riskerna. Samtidig användning av naproxen och en hög dos av heparin (eller derivat av heparin) kan inte rekommenderas.

Svåra gastrointestinala biverkningar kan förekomma hos patienter som använder prostaglandinsyntetashämmande produkter. Risken för uppkomst av gastrointestinala sår eller blödningar ökar med långvarig användning och höga doser av naproxen. Denna risk är inte begränsat till en viss patientgrupp, men äldre patienter och försvagade patienter visar en sämre tolerans för gastrointestinala sår eller blödningar än andra. De mest dödliga gastrointestinala effekter som tillskrivs prostaglandinsyntetashämmande produkter inträffade i denna population.

Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos patienter som är känsliga för detta.

Anafylaktisk (anafylaktoida) reaktioner kan förekomma hos patienter med och utan anamnes av överkänslighet eller hos patienter som inte tidigare har exponerats för acetylsalicylsyra, naproxen (natrium) eller andra NSAID. De kan förekomma hos patienter med angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit och en historia av näspolyper. Anafylaktoida reaktioner kan, precis som anafylaxi, ha ett dödligt resultat.

Hos några patienter har milt perifert ödem rapporterats.

Ingen natriumretention har observerats i metaboliska studier men det kan inte uteslutas att vissa patienter med (troligen) onormala hjärtfunktion löper större risk att påvisa denna biverkan.

Effekter på njure

Fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt, akut interstitiell nefrit, hematuri, proteinuri, papillär nekros och ibland nefrotiskt syndrom har rapporterats i samband med användning av naproxen.

Naproxen ska administreras med stor försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt om det rör sig om en långtidsbehandling. Tillräcklig diures måste också säkerställas.

Det rekommenderas att njurfunktionen följs före och under behandling med naproxen vid en minskad renal perfusion. Svår njursvikt är en kontraindikation, se avsnitt 4.3 "Kontraindikationer".

Njursvikt i samband med minskad produktion av prostaglandiner

Administrering av NSAID kan orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinbildning och utlösa njursvikt. Patienter med nedsatt njurfunktion, nedsatt hjärtfunktion, leverdysfunktion, patienter som står på diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och äldre människor är mer benägna att få en sådan reaktion. Njurfunktionen bör övervakas hos dessa patienter (se även avsnitt 4.3.).

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör även iakttas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Försiktighet rekommenderas när höga doser av naproxen administreras till äldre patienter eftersom det finns tecken på att mängden icke-proteinbundet naproxen ökar hos dessa patienter. Naproxen är inte säkert hos patienter med cirros på grund av de ökade riskerna för GI-blödning och njurdysfunktion.

Då naproxen har en anti-inflammatorisk, analgetisk och antipyretisk verkan kan det leda till att vissa infektionssymtom maskeras.

Effekter på ögonen

I sällsynta fall har det rapporterats om problem med ögonen, inklusive papillit, retrobulbärneurit och papillödem (se avsnitt 4.8 "Biverkningar") hos användare av NSAID som innehåller naproxen, även om orsakssamband inte kunde fastställas. Patienter som upplever synstörningar under behandling med naproxen bör genomgå en ögonundersökning.

Om huden blir känslig, eller om blåsor eller andra symtom uppträder som indikerar på pseudoporfyri, måste behandlingen avbrytas och patienten bör noga övervakas.

Sedvanliga försiktighetsåtgärder beträffande utsättande av kortikosteroider bör iakttas när dessa ersätts helt eller delvis av naproxen.

Administration av naproxen rekommenderas inte till patienter under 5 år och som väger mindre än 25 kg.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Patienter med en historia av högt blodtryck och/eller en mild eller moderat form av hjärtsvikt måste övervakas noggrant och rådgivning eftersom vätskeretention och ödembildning har rapporterats i samband med en behandling med NSAID.

Data från kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förenad med en liten förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om epidemiologisk data tyder på att användning av naproxen (1 000 mg dagligen) kan vara associerad med en lägre risk, kan viss risk inte uteslutas.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, konstaterad ischemisk hjärtsjukdom, perifer artärsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom skall först efter noggrant övervägande behandlas med naproxen. Liknande överväganden skall göras före insättning av mer långsiktig behandling till patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning).

Försiktighet krävs hos patienter med en historia av hypertension och/eller hjärtsvikt, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kombination med andra NSAID

Samtidig användning av naproxen och andra NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare, bör undvikas på grund av de kumulativa riskerna för induktion av allvarliga NSAID-relaterade biverkningar.

Äldre patienter: Äldre patienter får oftare biverkningar av NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara dödliga (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinal blödning, sår och perforation: Gastrointestinal blödning, sår och perforation, som kan vara dödliga, har rapporterats vid användning av alla typer av NSAID när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare förekomst av svåra gastrointestinala biverkningar.

Vid tidigare sår, särskilt om det komplicerats av blödning och perforation och hos äldre patienter, ökar risken för gastrointestinal blödning, sår och perforation vid högre doser (se avsnitt 4.3). Dessa patienter bör börja behandlingen med lägsta möjliga dos. Kombinationsbehandling med skyddande produkter (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas till dessa patienter liksom hos patienter som samtidigt behöver låga doser av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som sannolikt ökar risken för gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.5).

Patienter som tidigare haft problem med gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre patienter, ska rapportera alla ovanliga symtom från buken (särskilt blödningar), särskilt i början av behandlingen. Försiktighet krävs hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för sår eller blödning, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare och produkter som motverkar trombocyttaggregation, såsom acetylsalicylsyra.

När gastrointestinal blödning eller sår uppträder hos patienter som får naproxen bör behandlingen avbrytas.

NSAID ska användas med försiktighet till patienter som har en anamnes med mag-tarmsjukdomar (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudreaktioner, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med behandling med naproxen (se avsnitt 4.8). Patienterna tycks löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen, varvid reaktionen i en majoritet av fallen debuterar under den första behandlingsmånaden. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska naproxen omedelbart sättas ut. Om patienten har utvecklat SJS, eller TEN eller DRESS vid användning av naproxen får behandling med naproxen inte återupptas utan ska avbrytas permanent.

Försiktighetsåtgärder gällande graviditet

Användningen av naproxen kan minska fertiliteten hos kvinnan och rekommenderas inte till kvinnor som vill bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår fertilitetsundersökningar bör det övervägas att avbryta användningen av naproxen.

I sällsynta fall kan vattkoppor orsaka allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner. Det kan för närvarande inte uteslutas att NSAID förstärker sådana infektioner. Därför rekommenderas det att undvika behandling med naproxen vid vattkoppor.

Långvarig användning av alla typer av smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om denna situation inträffar eller misstänks, bör en läkare rådfrågas och behandlingen avbrytas. Hos patienter, som har huvudvärk ofta eller dagligen trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk, bör diagnosen huvudvärk till följd av överdriven användning av läkemedel beaktas.

Naproxen Orion innehåller laktos

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

Naproxen Orion innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer bör undvikas med naproxen:

Antikoagulantia

Det anses inte vara säkert att använda NSAID i kombination med antikoagulantia såsom warfarin eller heparin, såvida det inte sker under medicinsk övervakning, eftersom NSAID kan förstärka effekten av antikoagulantia (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Försiktighet rekommenderas när metotrexat samtidigt ges på grund av eventuell ökning av dess toxicitet, eftersom naproxen, så väl som andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, har rapporterats minska den tubulära sekretionen av metotrexat i en djurmodell.

Tiklopidin

NSAID bör inte kombineras med tiklopidin på grund av additiv hämning av trombocytfunktionen.

NSAID och acetylsalicylsyra

Andra analgetika inklusive selektiva COX-2-hämmare: Undvik samtidig användning av två eller flera NSAID (inklusive acetylsalicylsyra), eftersom det kan öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.4).

Mifepriston

NSAID bör inte användas i 8–12 dagar efter administrering av mifepriston då NSAID kan minska effekten av mifepriston.

Följande kombinationer med naproxen kan kräva dosjustering eller särskild övervakning av patienten:

Litium

Naproxen minskar njurclearance av litium. Detta kan leda till att litiumkoncentrationen i serum ökar med upp till 40 %. Såvida inte frekventa kontroller av serumlitiumnivåerna görs och eventuell dosminskning av litium kan göras bör kombinationen av litium och NSAID undvikas på grund av litiums smala terapeutiska index.

Cyklosporin

Som med alla NSAID bör försiktighet iakttas när cyklosporin samtidigt ges på grund av en ökad risk för njurtoxicitet.

Probenecid

Samtidig administrering av probenecid ökar plasmanivåerna av naproxen och förlänger halveringstiden avsevärt.

Diuretika och andra blodtryckssänkande medel

Försiktighet bör iakttas när naproxen samtidigt administreras med diuretika då kombinationen kan minska den urindrivande effekt. Det har rapporterats att den natriuretiska effekten av furosemid hämmas av vissa läkemedel i denna klass. Diuretika kan öka risken för nefrotoxicitet av NSAID. Naproxen och andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel kan minska den blodtryckssänkande effekten av blodtryckssänkande läkemedel.

ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister

Samtidig behandling med NSAID och ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister kan öka risken för njursvikt, särskilt hos patienter med befintlig dålig njurfunktion (se avsnitt 4.4). Detta kan medföra akut njurinsufficiens, som vanligen är reversibel. Därför bör kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade, och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och periodiskt under behandlingen.

Takrolimus

Det finns en möjlig risk för nefrotoxicitet när NSAIDs ges samtidigt med takrolimus.

Klopidogrel

Experimentella studier har visat att klopidogrel ökar naproxeninducerad gastrointestinal blodförlust. Detta gäller sannolikt alla NSAID.

Kortikosteroider

Som med alla NSAID bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med kortikosteroider på grund av ökad risk för gastrointestinala sår och blödningar.

Trombocythämmare och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4) när trombocythämmare och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) kombineras med NSAID.

Hydantoiner, sulfonamider eller sulfonfylurea

På grund av den höga plasmaproteinbindningen av naproxen bör patienter som får hydantoiner, antikoagulantia, andra NSAID, acetylsalicylsyra eller starkt proteinbundet sulfonamid observeras för symtom på en överdos av dessa läkemedel. Patienter som får naproxen och en hydantoin, sulfonamid eller sulfonfylurea bör observeras ifall en dosjustering är nödvändig. Inga interaktioner har observerats i kliniska studier med naproxen och antikoagulantia eller sulfonureider, men försiktighet rekommenderas ändå eftersom interaktion har setts med andra icke-steroida medel i denna klass.

Det rekommenderas att naproxenbehandlingen tillfälligt avbrytas 48 timmar före funktionstest av binjurarna utförs, eftersom naproxen kan interagera med vissa tester av 17-ketogen steroider. På samma sätt kan naproxen interagera med 5-HIAA i urinen.

Kinolonantibiotika

Djurdata tyder på att NSAID kan öka risken för kramper förenade med kinolonantibiotika. Patienter som tar kinoloner kan ha en ökad risk att utveckla kramper.

Hjärtglykosider

NSAID kan förvärra hjärtsvikt, reducera GFR och öka plasmanivåer av hjärtglykosider vid samtidig administrering med hjärtglykosider.

Zidovudin och ibuprofen

Det finns en ökad risk för hematologisk toxicitet när NSAID ges med zidovudin. Det finns bevis för en ökad risk för hemartros och hematom hos HIV (+) blödarsjuka som får samtidig behandling med zidovudin och ibuprofen.

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 trombocyttaktiviteten. Denna hämning kan kvarstå i upp till flera dagar efter avslutad behandling med naproxen. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är okänd.

Den kliniska betydelsen av följande kombinationer med naproxen har ännu inte fastställts:

Samtidig administrering av antacida, kolestyramin eller föda kan fördröja absorptionen av naproxen, men påverkar inte distributionen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och hjärtmissbildningar och gastroschisis efter användning av prostaglandinsynteshämmare i ett tidigt skede av graviditeten. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Det antas att risken ökar med dosen och behandlingstiden. Administrationen av prostaglandinsynteshämmare i djur resulterade i en ökad pre- och postimplantationsförluster och embryofetal dödlighet. Dessutom har en ökad incidens av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära sådana, rapporterats hos djur som fått en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av naproxen 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. Naproxen ska därför inte användas under den första och andra trimestern av graviditeten om det inte är absolut nödvändigt. Om naproxen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller används under första eller andra trimestern av graviditeten, bör dosen hållas så låg som möjligt och behandlingstiden bör vara så kort som möjlig. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av *ductus arteriosus* vid exponering för naproxen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Naproxen ska utsättas 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 (för tidig konstriktion/stängning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension),
- nedsatt njurfunktion (se ovan).

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

- eventuell förlängd blödningstid, en anti-aggregerande effekt, som till och med kan förekomma vid mycket låga doser.
- hämning av livmoderns sammandragning som resulterar i en fördröjd eller förlängd förlossning.

Till följd av detta är naproxen kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Naproxen har återfunnits i mjölken hos ammande kvinnor vid en koncentration på cirka 1 % av plasmakoncentrationen. Möjligheten för biverkningar på grund av den hämmande effekten av prostaglandiner hos nyfödda kan inte uteslutas. Användningen av naproxen bör undvikas hos patienter som ammar.

Fertilitet

Det har funnits vissa indikationer på att produkter som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen minskar fertiliteten hos kvinnor genom effekt på ägglossningen. Detta är reversibelt när behandlingen avbryts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Naproxen kan orsaka dåsigheit, svindel, yrsel, sömnlöshet, trötthet, synstörningar och depression. I vissa fall kan detta få konsekvenser för förmågan att framföra motorfordon och/eller hantering av farliga maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är gastrointestinala till sin natur. Allvarligare reaktioner som kan uppstå är gastrointestinala blödningar, som ibland är dödliga, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4), inflammation, ulceration, perforering och obstruktion av övre och nedre mag-tarmkanalen, melena, hematemes, stomatit, exacerbation av ulcerös kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4), esofagit, gastrit och pankreatit.

Under behandling med naproxen observerades följande biverkningar och symtom i varierande grad och frekvens. Samtliga fall resulterade inte i avbruten behandlingen.

Frekvenserna har definierats som:

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)

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Ekkymos, minskad aggregering hos trombocyterna, förlängd blödningstid.		Minskning av hemoglobinnivån och/eller hematokrit, aplastisk eller hemolytisk anemi, trombocytopeni, granulocytopeni, agranulocytos, eosinofili, leukopeni.		
Immun-systemet				Anafylaktisk reaktion.		Allergisk reaktion.
Metabolism och nutrition				Nedsatt aptit.		
Psykiatriska tillstånd				Insomnia, nervositet, eufori, onormala drömmar, minskad förmåga att koncentrera sig, kognitiv dysfunktion, mild depression, hallucinationer, förvirring.		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, dåsigheit, berusnings-känsla.	Parestesi	Aseptisk meningit, angioneurotiskt ödem, kramper.		

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Ögon		Synstörningar.	Dimsyn.	Hornhinnegrumling, papillit, retrobulbär optikusneurit, papillärt ödem.		
Öron och balansorgan		Öronsusning.	Svindel, hörselnedsättning.			
Hjärtat			Palpitationer.	Förhöjt blodtryck, hjärtsvikt		
Blodkär				Vaskulit.		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné.		Lungödem, eosinofil pneumonit, astma.		
Magtarmkanalen		Halsbränna, illamående, sjukdomskänsla i epigastriet eller buken, förstoppning, gasbesvär.	Kräkningar, blodförlust från magtarmkanalen, magsår, stomatit (sällan ulcerös), törst, dyspepsi, diarré, melena.	Perforation av magtarmkanalen, icke-peptiska sår, kolit, esofagit, hematemes, pankreatit, känsla av muntorrhet, halsirritation.		Gastrit, obstruktion, exacerbation av ulcerös kolit och Crohns sjukdom.
Lever och gallvägar			Onormala leverfunktions-tester.	Ökning av transaminaser eller alkaliska fosfataser, ökning av bilirubinnivå, ikterus, hepatit, inklusive några fall med dödlig utgång.		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, klåda.	Purpura.	Alopeci, urtikaria, <i>erythema multiforme</i> , lätta överkänslighetsreaktioner inklusive <i>porfyrria cutanea tarda</i> , <i>porfyrria cutanea tarda</i> -liknande reaktioner och <i>epidermolysis bullosa</i> , epidermal nekrolys, <i>erythema nodosum</i> , <i>lichen planus</i> , pustulösa reaktioner "fixed drug eruptions", Stevens-Johnson syndrom.		Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4).

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskulo-skeletala systemet och bindväv				Muskelsvaghet.		Myalgi, SLE (systemisk lupus erytematosus).
Njurar och urinvägar				Pollakiuri, proteinuri, glomerulonefrit, interstitiell nefrit, renal papillär nekros, nefrotiskt syndrom, njurinsufficiens, hematuri, förhöjt serumkreatinin, hyperkalemi.		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel						Infertilitet hos kvinnor.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Perifert ödem.	Svettning.	Trötthet, temperatur-sänkning, feber.		Sjukdomskänsla

Ödembildning, högt blodtryck och hjärtsvikt har rapporterats i samband med behandling med NSAID.

Data från kliniska studier samt epidemiologiska data tyder på att användning av naproxen, särskilt i höga doser (150 mg per dag) och med långvarig användning, kan vara associerad med en något ökad risk för trombos i artärerna (till exempel hjärtinfarkt infarkt eller stroke).

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Symtom på överdosering kan bestå av letargi, yrsel, dåsighet, huvudvärk, smärta i magregionen, obehagskänsla i buken, gastrointestinal blödning, sällsynt diarré, halsbränna, matsmältningsbesvär, illamående, kräkningar, övergående förändringar i leverfunktion, leverskada, hypotrombinemi,

desorientering, excitation, tinnitus, svimning, kramper (sällsynt), akut njursvikt, apné och metabolisk acidosis.

Hypertension, respiratorisk depression och koma kan förekomma efter intag av NSAID men är sällsynta.

I ett fall av överdosering av naproxen kan en övergående förlängning av protrombintiden, på grund av hypotrombinemi, ha orsakats av selektiv hämning av syntesen av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer.

Några få patienter har upplevt kramper, men det är osäkert om dessa var relaterade till naproxen eller inte. Det är inte känt vilken dos av läkemedlet som skulle vara livshotande.

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats vid terapeutiskt intag av NSAID-preparat, detta kan förekomma i samband med överdosering.

Behandling

I första hand består behandlingen av att förebygga absorption genom sköljning och därefter dricksvatten eller fruktdryck med aktivt kol (absorberande) och natriumsulfat (laxerande). Vid stora mängder är magsköljning indicerat, utan aktivt kol och natriumsulfat.

Syra-bas-balansen bör övervakas noga i samband med eventuell förekomst av allvarlig metabolisk acidosis.

En god urinproduktion ska säkerställas.

Njur- och leverfunktionen ska kontrolleras noga.

Patienter bör observeras i minst fyra timmar efter intag av potentiellt toxiska mängder.

Frekventa eller långvariga krampanfall skall behandlas med intravenöst diazepam.

Andra åtgärder kan vara indicerade på grund av patientens kliniska tillstånd.

Ytterligare behandling är understödjande och symptomatisk.

Hemodialys minskar inte plasmakoncentrationen av naproxen, på grund av den höga proteinbindningen. Hemodialys kan dock fortfarande vara lämplig för en patient med njursvikt som har tagit naproxen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, icke-steroider, propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE02

Verkningsmekanism

Naproxen är ett icke-steroidalt antiinflammatoriskt analgetiskt läkemedel med antipyretiska egenskaper som har testats i klassiska djurstudier. Naproxen uppvisar antiinflammatorisk effekt även i adenalektomiserade djur, vilket tyder på att dess verkan inte förmedlas genom hypofys/ninjure-axeln.

Naproxen hämmar prostaglandin-syntetas (liksom andra NSAID). Liksom för andra NSAID-preparat, är den exakta verkningsmekanismen för dess antiinflammatoriska verkan inte känd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen från mag-tarmkanalen efter oral administrering är praktiskt taget fullständig och sker relativt snabbt. Efter oralt intag uppnås maximala plasmanivåer inom 2–4 timmar beroende på när föda intogs. I blodet finns naproxen främst i oförändrad form och är i hög grad bundet till plasmaproteiner. Jämviktstillstånd (steady state) bör uppnås inom 3 dagar efter insättning av behandling med en dosregim två gånger dagligen.

Distribution

Proteinbindningen av naproxen i normala doser är större än 99%.

Kronisk alkoholbetingad leversjukdom minskar den totala plasmakoncentrationen av naproxen, men koncentrationen av obundet naproxen ökar. Hos äldre människor ökar den obundna plasmakoncentrationen av naproxen, även om den totala plasmakoncentrationen är oförändrad.

Metabolism

30 % av naproxen omvandlas till 6-O-desmetyl naproxen i levern.

Eliminering

Urinutsöndringen vid ökande dosering är snabbare än vad som kunde förväntas utifrån linjära processer. Halveringstiden i plasma är cirka 11–15 timmar. Cirka 95 % av den administrerade dosen utsöndras med urinen via glomerulär filtration, främst i form av naproxen, 6-O-desmetylnaproxen eller konjugerade former av de nämnda substanserna.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Njurinsufficiens

Mot bakgrund av att naproxen, dess metaboliter och konjugat främst utsöndras av njurarna, finns det en potential för naproxenmetaboliter att ackumuleras vid njurinsufficiens. Eliminationen av naproxen är sänkt hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Naproxen-innehållande produkter rekommenderas inte för användning till patienter med måttligt till svårt och svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen för naproxen hos barn i åldern 5–16 år liknar den som observerats hos vuxna, även om clearance vanligtvis är högre hos dem. Farmakokinetiska studier av naproxen har inte utförts på pediatrika patienter yngre än 5 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Carcinogenicitet

Naproxen administrerades med mat till Sprague–Dawley-råttor i 24 månader med doseringen 8, 16 och 24 mg/kg/dag. Naproxen var inte carcinogent hos råttor.

Mutagenicitet

Mutagenicitet har inte setts hos *Salmonella typhimurium* (5 cellinjer), *Saccharomyces cerevisiae* (1 cellinje), och lymfomtest hos mus.

Fertilitet

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

Teratogenicitet

Naproxen var inte teratogent vid oral administrering om 20 mg/kg/dag under organogenesen hos råttor och kaniner.

Perinatal/postnatal reproduktion

Oral administrering av naproxen till dräktiga råttor i doser om 2, 10 och 20 mg/kg/dag under den tredje trimestern av graviditeten resulterade i problematisk förlossning. Det är kända effekter av denna klass av läkemedel och visades i dräktiga råttor med aspirin och indometacin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat
Povidon (E1201)
Gul järnoxid (E172)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Naproxen Orion tabletter finns i klara PVC/PE/PVdC-aluminiumfolieblisterförpackningar och vita ogenomskinlig HDPE-burkar med vita ogenomskinliga, räfflade, polypropenlock med försegling.

Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackningar: 7, 10, 12, 15, 16, 20, 24, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 och 500 tabletter.

HDPE-burk:

Naproxen Orion 250 mg tabletter: 30, 100, 250 and 1 000 tabletter

Naproxen Orion 500 mg tabletter: 30, 100 and 500 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
FRN 1913, Floriana
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 53875

500 mg 53876

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-06-30/2019-04-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-20