

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Pronaxen 250 mg tabletter
Pronaxen 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett à 250 mg innehåller: naproxen 250 mg.
1 tablett à 500 mg innehåller: naproxen 500 mg.

Hjälpämne med känd effekt:

250 mg tablett: 19 mg laktos (i form av monohydrat) per tablett.

500 mg tablett: 38 mg laktos (i form av monohydrat) per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Tabletter 250 mg: vita, runda, kupade med skåra, diameter 11 mm.

Tabletter 500 mg: vita, kapselformade med skåra, 8 x 19 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

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, t.ex. huvudvärk, tandvärk, muskel- och ledvärk, ryggvärk. Feber vid förkylningssjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör inledas med lägsta förmodade effektiva dos, för att senare kunna justeras med avseende på terapisvar och eventuella biverkningar. Vid långtidsbehandling bör en låg underhållsdos eftersträvas.

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).

Reumatiska sjukdomar och akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet

Vuxna: 250–500 mg morgon och kväll, högst 1 000 mg per dygn. Patienter med uttalade efternatts- och morgonbesvär kan med fördel ges 500 mg vid sänggåendet. Patienter på underhållsdos 1 000 mg erhåller enklast behandling med 1 tablett à 500 mg morgon och kväll. Vissa patienter kan med fördel inta 750–1 000 mg en gång per dag. Vid dosering 1 000 mg som en dos rekommenderas intag på kvällen.

Barn över 5 år: ½ tablett à 250 mg morgon och kväll. Riktvärde bör vara 10 mg/kg kroppsvikt och dag. För barn över 50 kg ges vuxendos. Naproxen rekommenderas inte till barn under 12 år vid akuta smärttillstånd.

Akuta anfall av migrän 750 mg vid tecken på begynnande anfall, därefter 250 mg vid behov, dock högst 1 250 mg första dygnet, därefter högst 1 000 mg/dygn.

Dysmenorré

250–500 mg vid behov, dock högst 1 250 mg första dygnet, därefter högst 1 000 mg/dygn. Behandling med Pronaxen påbörjas vid första tecken på menstruation.

Äldre

En lägre dos rekommenderas (se avsnitt 4.4).

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).

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 cirrotisk leversjukdom (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot naproxen, natriumnaproxen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

På grund av korsreaktion ska Pronaxen inte ges till patienter som fått symtom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur. Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet. Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforering relaterat till NSAID-användning. Aktivt eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera separata fall av visat magsår eller blödning). Levercirrhos, svår hjärtsvikt och svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/min). Tredje trimestern av graviditeten.

4.4 Varningar och försiktighet

Det föreligger ett starkt samband mellan dosen och allvarliga gastrointestinala biverkningar. Samtidig användning av Pronaxen 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 tillråds vid behandling av patienter med astma, inflammatoriska tarmsjukdomar, vid hematologiska och koagulationsrubbningar samt vid behandling av patienter med mag-tarmsjukdomar i anamnesen. Vid behandling av patienter med lätt till måttlig hjärtsvikt, njursjukdom, hypertoni eller leversjukdom, speciellt vid samtidig diuretikabehandling, och vid behandling av äldre patienter 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 iaktas när behandling med naproxen inleds till patienter med avsevärd dehydrering. Som med andra NSAIDs 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.

Pronaxen kan öka risken för försämrad njurfunktion i samband med behandling med ACE-hämmare. Patienter med SLE löper en ökad biverkningsrisk.

Som med andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel kan förhöjning av ett eller flera levervärden förekomma. Leveravvikelser 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 antiinflammatoriska läkemedel. Korsreaktivitet har rapporterats.

Naproxen hämmar trombocyttaggregationen och förlänger blödningstiden. Denna effekt bör tas i beaktande vid bestämning av blödningstider. Patienter med koagulationsrubbningar eller som behandlas med läkemedel som interfererar med hemostasen måste hållas under noggrann observation vid administrering av naproxeninnehållande läkemedel.

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala.

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.

Det är också mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion. En studie antyder att mängden fritt naproxen i serum ökar hos äldre trots att den totala serumkoncentrationen är oförändrad. Det är oklart vad detta innebär, men försiktighet tillråds vid höga doser till äldre patienter.

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 Pronaxen ska avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration.

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

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 provningar 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 (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om data tyder på att användningen av naproxen (1 000 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.

Allvarliga hudreaktioner, såsom 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 användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Risken är störst i början av behandlingen att drabbas av denna typ reaktioner, majoriteten av fall har inträffat under första behandlingsmånaden. Behandling med Pronaxen 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 Pronaxen får behandling med Pronaxen inte återupptas utan ska avbrytas permanent.

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos känsliga personer. Anafylaktiska reaktioner kan förekomma hos patienter både med och utan anamnes på överkänslighet mot eller exponering för acetylsalicylsyra, andra NSAID-preparat eller naproxeninnehållande läkemedel. De kan även förekomma hos personer med en anamnes på angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit och näspolyper.

Anafylaktiska reaktioner kan ha dödlig utgång.

I sällsynta fall har det rapporterats om problem med ögonen, inklusive papillit, retrobulbär optikusneurit 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.

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 Pronaxen vid vattkoppor.

För barn under 5 år föreligger ännu endast preliminära resultat från kliniska studier, varför behandling av denna åldersgrupp bör undvikas tills vidare.

Användning av naproxen kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. Detta gäller för alla läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntes.

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

Hjälpämnen

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

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 med Pronaxen bör undvikas:

Warfarin

NSAID-preparat hämmar trombocyttaggregationen och skadar slemhinnan i gastrointestinalkanalerna 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 fenylbutazon följt av diklofenak och ibuprofen. Övriga medel är inte undersökta.

Kortikosteroider:

Ökad risk för gastrointestinala sår eller blödningar (se avsnitt 4.4).

Trombocyttaggregationshämmare

Samtidig behandling ökar risken för gastrointestinal blödning (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 ska man vid *högdosbehandling med metotrexat* alltid undvika samtidig förskrivning av NSAID-preparat.

Tiklopidin

NSAID-preparat bör inte 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 Pronaxen 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 litiumhalterna 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 görs.

NSAID kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel.

Betareceptorblockerande medel

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

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.

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.

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.

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).

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.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI

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

Klopidogrel

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

Den kliniska betydelsen av följande kombinationer med Pronaxen är ännu inte fastställd:

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtsmissbildning och gastroschisis 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 Pronaxen 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 den andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska Pronaxen därför användas endast då det är absolut nödvändigt. Om Pronaxen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under graviditetens första och andra trimester, ska dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av *ductus arteriosus* vid exponering för Pronaxen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Pronaxen ska utsättas, om oligohydramnios eller konstriktion av *ductus arteriosus* upptäcks.

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

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig 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 kan vid graviditetens slut utsättas för:

- ökad blödningstid, en anti-aggregerande effekt, som kan förekomma redan vid mycket låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Ovanstående medför att Pronaxen är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3).

Amning

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

Fertilitet

Användning av naproxen kan försämra den kvinnliga 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 naproxenbehandling övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Pronaxen kan reaktionsförmågan nedsättas hos vissa patienter. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Gastrointestinala biverkningar såsom dyspepsi, magsmärtor och illamående är de mest frekvent rapporterade biverkningarna.

Biverkningar associerade med behandling med Pronaxen är presenterade enligt organsystemklass i tabellen nedan. Biverkningarna är ordnade under frekvensrubriker, de mest frekventa först, enligt följande indelning: vanliga (> 1/100), mindre vanliga (> 1/1 000, <1/100), sällsynta (> 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000 inkluderande enskilda fallrapporter) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta:

Trombocytopeni, granulocytopeni, leukopeni, aplastisk och hemolytisk anemi, agranulocytos.

Immunsystemet

Sällsynta: Angioneurotiskt ödem.
Mycket sällsynta: Svåra överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi.

Endokrina systemet

Sällsynta: Hyperglykemi.

Metabolism och nutrition

Sällsynta: Hyperkalemi.

Psykiatriska tillstånd

Mindre vanliga: Insomningssvårigheter, koncentrationssvårigheter.
Sällsynta: Kognitiva störningar, depression, mardrömmar, lätt oro.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, dåsighet, yrsel.
Sällsynta: Aseptisk meningit, retrobulbär optikusneurit.

Ögon

Vanliga: Synstörningar.
Sällsynta: Hornhinnegrumling, papillit, papillödem.

Öron och balansorgan

Vanliga: Öronsusningar.
Mindre vanliga: Hörselnedsättning.

Hjärtat

Vanliga: Palpitationer.
Sällsynta: Hjärtsvikt, pulmonärt ödem.

Blodkärl

Vanliga: Vätskeretention, ödem.
Sällsynta: Vaskulit, hypertoni.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Försämring av astma, dyspné.
Sällsynta: Eosinofil pneumonit.

Magtarmkanalen

Vanliga: Dyspepsi, buksmärta, illamående, diarré, förstoppning, halsbränna, stomatit.
Mindre vanliga: Gastrointestinal blödning, magsår, ulcerativ stomatit.
Sällsynta: Kolit, perforation, kräkningar, melena, esofagit, hematemes, flatulens, gastrit, försämring av ulcerös kolit, försämring av Chrons sjukdom.
Mycket sällsynta: Pankreatit.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Leverpåverkan.
Sällsynta: Toxisk, i isolerade fall fatal, hepatit.

Hud och subkutan vävnad

<i>Vanliga:</i>	Svettningar, exantem och huderosioner.
<i>Mindre vanliga:</i>	Håravfall, urtikaria, fotosensitivitet inklusive pseudoporfyri.
<i>Mycket sällsynta:</i>	Svåra mukokutana hudreaktioner, t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme och toxisk epidermal nekrolys.
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedelsutslag.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

<i>Sällsynta:</i>	Kramper, muskelsvaghet, myalgi.
-------------------	---------------------------------

Njurar och urinvägar

<i>Mindre vanliga:</i>	Njurpåverkan.
<i>Sällsynta:</i>	Hematuri.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

<i>Vanliga:</i>	Törst.
<i>Mindre vanliga:</i>	Feber.

Vid tecken på pseudoporfyri bör behandlingen avslutas och patienten följas upp. Förhöjda leverfunktionsvärden har i vissa fall rapporterats för icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. Natriumretention har inte rapporterats i metaboliska studier, men det är möjligt att patienter med misstänkt eller verifierad hjärtsvikt löper större risk vid medicinering med naproxen. Naproxen hämmar trombocyttaggregationen och förlänger blödningstiden.

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

Kliniska provningar 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 (t.ex. hjärtinfarkt och stroke, se avsnitt 4.4).

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

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
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: 1 g till 7-åring gav inte 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, ev. kramper. Njurpåverkan, metabolisk acidosis, ev. leverpåverkan. Hypoprotrombinemi. Ev. hypokalemi, leukocytos.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiinflammatoriska och antireumatiska medel, propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE02.

Pronaxen innehåller som aktiv substans d-2-(6'-metoxi-2'-naftyl)-propionsyra med det generiska namnet naproxen. Naproxen är ett kvävefritt antiinflammatoriskt medel, som även har analgetiska och antipyretiska egenskaper. Antiinflammatoriska egenskaper har påvisats även på adenalektomerade djur, vilket tyder på att effekten inte utövas via binjurarna. Den exakta mekanismen för den antiinflammatoriska verkan är inte känd.

Naproxen hämmar prostaglandinsyntesen. Naproxen har effekt på hyperkontraktiliteten i uterus och sänker förhöjd basaltonus i samband med dysmenorré. Naproxen förlänger blödningstiden, mätt enligt Ivys metod, 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 avsnitt 4.3.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Naproxen absorberas snabbt och fullständigt oavsett beredningsform. Maximal plasmakoncentration uppnås efter i genomsnitt 2 timmar. Halveringstiden i plasma är 10–17 timmar. Steady state uppnås efter 4–5 doser. Absorptionen påverkas vanligen inte av samtidigt intag av antacida eller föda.

Bindningen till serum-albumin är över 99 % vid terapeutisk dos. Distributionsvolymen är liten, cirka 0,1 l/kg kroppsvikt. Naproxen ackumuleras inte i kroppen.

Naproxen metaboliseras till cirka 30 % till 6-O-desmetylnaproxen, som inte är farmakologiskt aktivt.

Naproxen utsöndras huvudsakligen via urinen och endast små mängder (1–2 %) via feces. Substansen kvarhålls till största delen i blodbanan, bunden till albumin. Hos människa återfinns huvudsakligen intakt naproxen i blodet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 tablett innehåller: laktosmonohydrat, majsstärkelse, gelatin, talk, magnesiumstearat, natriumstärkelseglykolat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Pronaxen 250 mg och 500 mg tabletter: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter 250 mg:	Plastburk 25, 100 och 200 tabletter (reumatikerförpackning, polyetylenburk med polyetylenkruvlock). Blister 10 och 20 tabletter (PVC/PVdC/aluminiumblister). Endos 98 x1 tabletter (PVC/aluminiumblister).
Tabletter 500 mg:	Plastburk 25 och 100 tabletter (reumatikerförpackning, polyetylenburk med polyetylenkruvlock). Plastburk 200 tabletter (polyetylenburk med polyetylenkläpplock). Blister 10 och 20 tabletter (PVC/PVdC/aluminiumblister). Endos 98 x1 tabletter (PVC/aluminiumblister).

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pronaxen 250 mg tabletter: 10666
Pronaxen 500 mg tabletter: 10667

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1987-10-29
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-07-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-04