

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NAPROXEN-E Mylan 250 mg enterotabletter
NAPROXEN-E Mylan 375 mg enterotabletter
NAPROXEN-E Mylan 500 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 250 mg eller 375 mg eller 500 mg naproksen.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotabletter.

250 mg: Hvite til off-hvite, runde tabletter, diameter 9,5 mm, enterodrasjerte.

375 mg: Hvite til off-hvite, runde tabletter, diameter 11,0 mm, enterodrasjerte.

500 mg: Hvite til off-hvite, runde tabletter, diameter 12,5 mg, enterodrasjerte.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt, juvenil revmatoid artritt, artrose, mb. Bekhterev. Akutte anfall av urinsyregikt. Akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelettsystemet. Primær dysmenoré. Primær og spiralindusert menoragi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Faren for bivirkninger kan minimaliseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.4).

Bør individualiseres. Enterotabletter skal svelges hele.

*Revmatoid artritt, artrose og mb. Bekhterev: **Voksne:*** 250 mg morgen og kveld. Dosen kan ved behov økes til 750 eller 1000 mg daglig fordelt på morgen- og kveldsdose. Ved artrose bør behandlingen ikke gis kontinuerlig, men intermitterende avhengig av pasientens plager (se pkt. 4.4).

*Juvenil revmatoid artritt: **Barn over 5 år:*** 125 mg morgen og kveld. **Barn over 50 kg:** Voksen dose.

Akutte anfall av urinsyregikt: 750 mg initialt, deretter 500 mg etter 8 timer fulgt av 250 mg hver 8. time til smerten forsvinner.

Akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelettsystemet: 750-1000 mg daglig fordelt på 1 eller 2 doser i 3-10 dager. Første dose 500 mg.

Primær dysmenoré: 500 mg ved begynnende menstruasjonsbesvær. Deretter 250 mg ved behov - maks. 1250 mg pr. døgn.

Primær og spiralindusert menoragi: 750-1250 mg fordelt på to doser første blødningsdag, deretter 500-1000 mg daglig etter behov, fordelt på 1 eller 2 doser i opptil 5 dager.

4.3 Kontraindikasjoner

- Tidligere gastrointestinale blødninger eller sår ved bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs).
- Pågående eller tidligere gjentatte episoder (to eller flere påviste hendelser) med magesår/-blødning.
- Overfølsomhet overfor naproksen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere allergiske manifestasjoner (f.eks. astma, rhinitt, angioødem eller urtikaria) forårsaket av ibuprofen, acetylsalisylsyre, andre NSAIDs eller analgetika.
- Alvorlig hjertesvikt.
- Alvorlig lever- eller nyresvikt (glomerulusfiltrasjon mindre enn 30 ml/minutt).
- Graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Samtidig bruk av NSAIDs, inkludert spesifikke cyklooksygenasehemmere (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Faren for bivirkninger kan minimaliseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.2 og gastrointestinal og kardiovaskulær risiko under).

Gastrointestinale blødninger, sår og perforasjoner:

Gastrointestinale blødninger, sår og perforasjoner har vært rapportert for alle NSAIDs på ethvert tidspunkt under behandlingen. Dette kan oppstå med eller uten forvarsel eller tidligere alvorlige plager. Slike bivirkninger kan være fatale.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon øker med høyere NSAIDs-dose og er økt hos pasienter med tidligere sår, særlig hvis såret har vært komplisert av blødning og perforasjon, og hos eldre. Slike pasienter bør starte behandling med laveste tilgjengelige dose. Ulcusprofylakse (f.eks. med misoprostol eller protonpumpehemmer) bør vurderes til disse pasientene, samt hos pasienter som behandles med lavdose acetylsalisylsyre eller andre legemidler som øker faren for gastrointestinale hendelser.

Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet bør anmodes om å kontakte legen sin ved uvanlige abdominale symptomer (særlig blødning), spesielt under oppstart av behandlingen. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som samtidig benytter legemidler som øker faren for sår eller blødning, slik som kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) eller midler med platehemmende effekt, som acetylsalisylsyre. Hvis gastrointestinale blødninger eller sår oppstår under behandling med NSAIDs, bør behandlingen avsluttes.

NSAIDs bør gis med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), da slik sykdom kan forverres.

Pasienter med alvorlig dyspepsi i anamnesen må vurderes særskilt og kontrolleres jevnlig. Kan maskere symptomer på ulcus.

Samtidig bruk med andre NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, bør unngås.

Kan gi reversibel hemming av plateaggregasjonen med risiko for forlenget blødningstid. Användes med forsiktighet hos pasienter med koagulasjonsdefekter og med systemisk lupus erythematosus(SLE).

Kan maskere tegn på infeksjon.

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av NSAIDs. Slike bivirkninger kan være dødelige. Pasientene synes å være mest utsatt for denne type reaksjoner tidlig i behandlingen; de fleste tilfellene oppstår i løpet av første behandlingsmåned. NSAIDs bør seponeres umiddelbart dersom pasienten får utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på hypersensitivitet. Hvis pasienten har utviklet SJS, TEN eller DRESS må behandling med NSAIDs ikke gjenopptas og bør avsluttes permanent.

Respirasjonssykdommer:

Forsiktighet er nødvendig ved administrering til pasienter som har eller tidligere har hatt bronkialastma eller allergisk sykdom, da det er rapportert at NSAIDs fremskynder bronkospasmer hos slike pasienter.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon:

Forsiktighet ved signifikant nedsatt nyrefunksjon med overvåkning av serumkreatinin eller kreatininclearance.

Hos pasienter med nedsatt renal blodgjennomstrømning pga. f.eks. levercirrhose, hjertesvikt, preeksisterende nyresykdom, alderdomssvekkelse eller med natriumrestriksjoner bør nyrefunksjonen kontrolleres før og under behandling. Dosereduksjon bør overveies hos disse. Bør ikke gis dersom kreatininclearance er under 20 ml/minutt. Forsiktighet med høye doser ved leversykdom og til eldre. Bør brukes med forsiktighet ved levercirrhose og hepatisk porfyri og det anbefales samtidig oppfølging av leverfunksjonen.

Eldre:

Eldre har høyere frekvens av NSAIDs-relaterte bivirkninger, dette gjelder særlig gastrointestinale blødninger og perforasjoner, som kan være fatale.

Sikkerhet ved bruk til barn under 5 år er foreløpig ikke dokumentert.

Ut fra teoretiske betraktninger og studier på virkningsmekanismen for antiflogistika er det en mulighet for at behandling over lang tid kan forsinke tilhelingsprosesser, inklusive frakturtilheling. Det er videre mulig at artroser kan vise rask progresjon også under kontinuerlig behandling med antiflogistika.

SLE og blandet bindevevssykdom (MCTD):

Hos pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) og blandet bindevevssykdom (MCTD), kan det være økt risiko for aseptisk meningitt (se pkt. 4.8).

Fertilitet hos kvinner

Bruk av naproksen kan redusere fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravide, eller er under utredning for infertilitet, bør seponering av naproksen vurderes (se pkt. 4.6 og 5.1).

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter:

Monitorering og veiledning er nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller mild til moderat hjertesvikt fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAIDs.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av COX-2-hemmere og visse NSAIDs (spesielt i høye doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (f. eks. hjerteinfarkt eller hjerneslag). Selv om data tyder på at naproksen (1000 mg daglig) kan være forbundet med en lavere risiko, kan en viss risiko ikke utelukkes.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, hjertesvikt, kjent iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom bør bare behandles med naproksen etter nøye vurdering. Tilsvarende vurdering bør gjøres før oppstart av langtidsbehandling hos pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (f.eks.hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking).

Ved langtidsbruk (>3 mnd) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH – medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antikoagulantia:

NSAIDs hemmer trombocyttaggregasjon og skader slimhinnen i gastrointestinalkanalen, dette kan føre til økt risiko for gastrointestinale sår og blødninger hos pasienter som står på antikoagulantia. Risikoen er spesielt stor ved samtidig behandling med et NSAID og et dikumarolpreparat (warfarin). Kombinasjonen bør derfor unngås. Begge preparater metaboliseres via CYP 2 C9. NSAIDs hemmer metabolismen av disse antikoagulantia (warfarin), og forsterker dermed warfarinets effekter på blødningstiden.

Antidiabetika:

NSAIDs hemmer metabolismen av antidiabetika, og gir dermed økt effekt av antidiabetika.

Diuretika:

Reduserer effekten av diuretika. Diuretika øker risikoen for NSAID-indusert nefrotoksisitet. NSAIDs kan motvirke den diuretiske effekten av furosemid og bumetanid, muligens via hemming av prostaglandinsyntesen. De kan også motvirke den antihypertensive effekten av tiazider (ikke Sulindak).

Betablokkere:

NSAIDs motvirker den antihypertensive effekten (ikke Sulindak).

Metotreksat:

Naproksen hemmer den tubulære sekresjonen, det kan også være metabolsk interaksjon, med derav minsket clearance. Dette fører til risiko for forsterket effekt av metotreksat. Ved høydosebehandling av metotreksat bør samtidig bruk av NSAIDs unngås. En eventuell interaksjon mellom NSAIDs og metotreksat skal overveies også ved lavdosebehandling med metotreksat, spesielt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ciklosporin:

NSAIDs samtidig med ciklosporin anses å kunne øke risikoen for nyretoksisitet pga. nedsatt syntese av prostasyklin i nyren. Ved kombinasjonsbehandling skal nyrefunksjonen følges nøye.

Litium:

Naproksen reduserer litiums renale clearance, hvilket fører til at serumkonsentrasjonen av litium øker opptil 40 %. Kombinasjonen bør unngås, dersom det ikke er mulig med frekvente serumkontroller av litium for å styre dosen.

ACE-hemmere:

Samtidig behandling med NSAIDs og ACE-hemmere kan øke risikoen for akutt nyresvikt. Dessuten kan den antihypertensive effekten av ACE-hemmere minskes.

Probenecid:

Samtidig behandling med probenecid gir redusert utskillelse og derav økt effekt av naproksen. Kombinasjonen bør unngås.

Fenytoin:

Naproxen kan gi økt effekt av fenytoin, grunnet interaksjon ved binding til plasmaproteiner displacement.

Antacida (Al³⁺, Mg²⁺):

Antacida (Al³⁺, Mg²⁺) kan redusere absorpsjonen av naproxen.

Natriumhydrogenkarbonat:

Natriumhydrogenkarbonat kan øke effekten av naproxen ved å øke absorpsjonen.

Etanol:

Samtidig bruk av etanol og NSAIDs øker blødningsfaren.

Andre NSAIDs: Samtidig bruk av naproxen og andre NSAIDs anbefales ikke pga. økt mulighet for gastrointestinal toksisitet, og liten eller ingen økning i effekten.

Kortikosteroider: Samtidig bruk øker risikoen for gastrointestinale sår og blødninger.

Platehemmere og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer): Samtidig bruk øker risikoen for gastrointestinal blødning.

Takrolimus:

Samtidig behandling med NSAIDs og takrolimus kan gi økt risiko for nefrotoksitet.

Kinolon-antibiotika:

Dyrestudier indikerer at NSAIDs kan øke risikoen for kramper assosiert med kinolon-antibiotika. Pasienter som bruker både NSAIDs og kinoloner kan ha en økt risiko for å utvikle kramper.

Hjerteglykosider:

NSAIDs kan forverre hjertesvikt, redusere glomerulusfiltrasjonen og gi økt nivå av glykosider i plasma.

Mifepriston:

NSAIDs kan redusere effekten av mifepriston og bør ikke administreres før etter 8-12 dager etter administrering av mifepriston.

Acetylsalisylsyre:

Kliniske farmakodynamiske data antyder at sammenhengende, samtidig bruk av naproxen og acetylsalisylsyre i mer enn én dag kan hemme lavdose acetylsalisylsyres effekt på trombocyttaktiviteten. Denne hemmingen kan vedvare i opptil flere dager etter seponering av naproxenbehandling. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er ukjent.

Kombinasjon med acetylsalisylsyre øker risiko for bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen er naproxen ikke anbefalt til kvinner som forsøker å bli gravide (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Resultater fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for abort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser var økt fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

Bruk av naproksen etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite fostervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt, men vil vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg har det blitt rapportert konstriksjon av ductus arteriosus ved behandling i andre trimester, de fleste tilfeller ble reversert ved seponering av behandling. Naproksen skal derfor ikke brukes under første og andre trimester hvis ikke strengt nødvendig. Dersom naproksen brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen være så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Det skal vurderes om fostervannsmengden og konstriksjon av ductus arteriosus bør overvåkes dersom naproksen anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Naproksen skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller konstriksjon av ductus arteriosus blir påvist.

Ved bruk i tredje trimester kan prostaglandinsyntesehemmere ha følgende effekter for fosteret:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur konstriksjon/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
- renal dysfunksjon (se over)

for moren og den nyfødte, ved slutten av svangerskapet:

- mulig forlenget blødningsperiode, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser
- hemming av rieaktivitet og dermed forsinket eller forlenget fødsel

Naproksen er derfor kontraindisert under graviditetens siste trimester (se pkt. 4.3).

Amming:

Konsentrasjonen i morsmelk er ca.1 % av serumkonsentrasjonen. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket.

Fertilitet:

For fertilitet hos kvinner, se pkt. 4.4.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at naproksen kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

Ødem, hypertensjon og hjertesvikt er rapportert under behandling med NSAIDs.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av visse NSAIDs (spesielt i høye doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (f.eks. hjerteinfarkt eller hjerneslag) (se pkt. 4.4).

Bivirkningene har i hovedsak sammenheng med den farmakologiske effekten av naproksen på prostaglandinsyntesen.

De vanligste bivirkningene er av gastrointestinal natur. Peptiske sår, perforasjoner og gastrointestinale blødninger, som kan være fatale (særlig hos eldre), kan forekomme (se pkt. 4.4). Kvalme, oppkast, epigastrisk ubehag, diaré, dyspepsi, magesmerter, flatulens, forstoppelse, melena, hematemese og forverring av kolitt og Crohns sykdom er rapportert i tillegg til bivirkningene i tabellen under. Gastritt er sett med lavere frekvens. Ved å anvende enterotabletter kan de gastrointestinale bivirkningene reduseres.

Bivirkninger er oppført nedenfor etter organklassesystem og hyppighet. Hyppighet er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
 Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
 Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
 Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

Hyppighet	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Organklasser				
Sykdommer i blod- og lymfatiske organer:			Hematuri, trombocytopeni, granulocytopeni, leukopeni, aplastisk og hemolytisk anemi, agranulocytose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Natriumretensjon ²	
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet, konsentrasjonsvansker	Psykiske forstyrrelser som glemsomhet, forvirring og lett uro, aseptisk meningitt ³	
Nevrologiske sykdommer	Øresus			
Øyesykdommer		Synsforstyrrelser		
Sykdommer i øre og labyrint		Hørselskader		
Karsykdommer			Vaskulitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Rhinitt, astma	Eosinofil pneumonitt	
Gastrointestinale sykdommer	Dyspepsi, kvalme, diaré, brekninger, buksmerter	Blødninger ¹ , ulcus, ulcerativ stomatitt	Kolitt, perforasjoner	
Sykdommer i lever- og galleveier		Ikterus	Toksisk (i isolerte tilfeller fatal) hepatitt	
Hud- og underhudssykdommer	Hudutslett	Urtikaria, fotosensitiv dermatitt	Bulløse reaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, angionevrotisk ødem, toksisk epidermal nekrolyse (svært sjeldent), erytema multiforme	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), (se pkt. 4.4), fiksert legemiddelutslett
Sykdommer i nyre- og urinveier		Nefropati		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hodepine, tretthet, svimmelhet	Mildt perifert ødem, feber, håravfall	Anafylaktiske reaksjoner	

¹ fatale tilfeller er rapportert

² natriumretensjon er ikke rapportert i metabolske studier, men det er mulig at pasienter med mistenkt eller verifisert hjertesvikt løper større risiko ved medisinerings med naproksen.

³ aseptisk meningitt er rapportert (spesielt hos pasienter med eksisterende autoimmune sykdommer som systemisk lupus erythematosus (SLE) og blandet bindevevssykdom (MCTD)) med symptomer som stiv nakke, hodepine, kvalme, oppkast, feber eller desorientering (se pkt. 4.4)

Andre rapporterte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner: forverret astma, bronkospasmer, dyspné, pruritus, purpura og alopeci.

Andre mindre hyppig rapporterte bivirkninger er:

Renale: nefrotisk syndrom, papillær nekrose og nyresvikt.

Hepatiske: unormal leverfunksjon.

Nevrologiske og spesielle sanser: optisk nevropati, parestesier, depresjon, hallusinasjoner, malaise, utmattethet og sløvhet.

Hematologiske: nøytropeni.

Laboratorieverdier:

Kan påvirke laboratorietester av 17-ketogene steroider og 5-HIAA i urin og bør derfor seponeres midlertidig i 48 timer før slike tester.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til

Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer:

Hodepine, kvalme, oppkast, magesmerter, gastrointestinal blødning, i sjeldne tilfeller diaré, opphisselse, koma, sløvhet, svimmelhet, besvimelse, øresus, takykardi. Ved høye doser, desorientering, motorisk med evt. kramper. Akutt nyresvikt og leverskade kan også oppstå.

Behandling:

Innen én time etter inntak av en potensielt toksisk mengde, bør aktivt kull vurderes. Hos voksne kan man alternativt vurdere ventrikkeltømming innen én time etter inntak av en potensielt livstruende overdose. Sørg for god diurese. Nyre- og leverfunksjon bør overvåkes nøye. Pasienter bør overvåkes i minst 4 timer etter inntak av potensielt toksiske mengder. Hyppige eller vedvarende kramper bør behandles med intravenøs diazepam. Antacida ved behov. Korreksjon av syre-basebalansen. Hemodialyse har ingen anvendelse pga. høy proteinbindingsgrad. Forøvrig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

Ikke-steroid antiinflammatorisk middel. **ATC-kode:** M01AE02.

Virkningsmekanisme:

Hemmer prostaglandinsyntesen. Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt. Har effekt på hyperkontraktiliteten i uterus og senker forhøyet basaltonus. Et syreressistent drasjélag på enterotabletten gjør at naproksen først frigjøres i tarmen. Mindre tendens til ventrikkelslimhinneskader enn med vanlige naproksentabletter. Gir noe kortere varighet av morgenstivhet hos reumatikere enn vanlige tabletter. Prostaglandiner er involvert i eggøsning, bruk av prostaglandinsyntesehemmere kan derfor påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 4.4 og 4.6).

Farmakodynamiske effekter: Antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Fullstendig. Starter først etter 1-2 timer.

Distribusjon:

Tiden før maks. plasmakonsentrasjon nås, varierer mer enn for vanlige tabletter og er gjennomsnittlig ca. 4-6 timer. Plasmakonsentrasjonen om morgenen etter inntak av en kveldsdose vil være høyere enn med vanlige tabletter.

Distribusjon:

Distribusjonsvolumet er ca. 0,1 liter/kg. Fordeling: Opptas bare i liten grad i vevene, hoveddelen gjenfinnes i blodet. Proteinbinding: Over 99 %.

Metabolisme:

Vesentlig ved demetylering og konjugering.

Eliminasjon:

Halveringstid: 10-17 timer, gjennomsnittlig 13 timer, relativt uavhengig av dosen. Utskilles ca. 95 % i urinen, fortrinnsvis som inaktive metabolitter, ca. 10 % som uforandret naproksen. 1-2 % utskilles med fæces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksiske studier har vist at administrering av prostaglandinsyntesehemmere økte pre- og postimplantasjonstap og embryo/føtal død. I tillegg er det rapportert økt forekomst av en rekke misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr gitt prostaglandinsyntesehemmer under organogenesen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Laktose, maisstivelse, povidon, rensset vann, krysspovidon, talkum, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat, celluloseacetatftalat, dietylftalat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

250 mg: 20 stk. og 50 stk. pakket i PVC/Al-blister
100 stk. i HDPE-boks (Jaysquare) med skrulokk av polypropylen

375 mg: 20 stk. pakket i PVC/Al-blister
100 stk. i HDPE-boks (Jaysquare) med skrulokk av polypropylen

500 mg: 10 stk. og 50 stk. pakket i PVC/Al-blister
100 stk. i HDPE-boks (Jaysquare) med skrulokk av polypropylen

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

250 mg: 7712
375 mg: 7713
500 mg: 7714

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

21.02.92 / 21.02.2002

10. OPPDATERINGSDATO

08.08.24