

1. LEGEMIDLETS NAVN

Naproxen Orion 250 mg tabletter
Naproxen Orion 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Naproxen Orion 250 mg: Hver tablett inneholder 60,83 mg laktose (som laktosemonohydrat).
Naproxen Orion 500 mg: Hver tablett inneholder 121,66 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Naproxen Orion 250 mg tabletter:

Gulfargede, marmorerte, bikonvekse, runde med skråkant (diameter 10,5 mm), udrasjerte tabletter preget med 'T' & '18' på hver side av delestreken på den ene siden og glatt på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

Naproxen Orion 500 mg tabletter:

Gulfargede, marmorerte, bikonvekse, kapselformede, udrasjerte tabletter preget med 'T' & '20' på hver side av delestreken på den ene siden og glatt på andre siden. Størrelse 18,5 mm × 8 mm. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne:

Behandling av revmatoid artritt, osteoartrose (degenerativ artritt), Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), akutt urinsyregikt, akutte sykdommer i muskler og skjelett og dysmenoré.

Barn:

Juvenil revmatoid artritt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bivirkninger kan reduseres ved bruk av laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.4).

Voksne

Revmatoid artritt, osteoartritt og Bekhterevs sykdom

Det tas 500 mg til 1 g fordelt på 2 doser med 12 timers intervall, eller alternativt, som en enkeltdose. I de følgende tilfellene anbefales en større startdose på 750 mg eller 1 g per døgn i akuttfasen:

- a. Hos pasienter som har alvorlige nattlige smerter/eller morgenstivhet.

- b. Hos pasienter som har byttet til naproksen fra et annet høydose antirevmatisk middel.
- c. Ved osteoartrose når smerte er et dominerende symptom.

Akutt urinsyregiikt

Startdose på 750 mg, deretter 500 mg etter 8 timer, fulgt av 250 mg hver 8. time til smerten er over.

Akutte sykdommer i muskler og skjelett og dysmenoré

Startdose på 500 mg, deretter 250 mg hver 6.-8. time etter behov, med maksimaldose på 1250 mg per døgn etter dag 1.

Eldre

Studier indikerer at selv om total plasmakonsentrasjon av naproksen er uendret, så øker ubundet plasmafraksjon av naproksen hos eldre personer. Betydningen av disse funnene for doseringen av naproksen er ukjent. Som for andre legemidler som brukes hos eldre personer rådes det til å bruke laveste effektive dose i kortest mulig tid, da eldre personer lettere får bivirkninger. Pasientene bør sjekkes regelmessig for gastrointestinal blødning under behandling med NSAID. Vedrørende effekt av redusert eliminasjon hos eldre personer, se pkt. 4.4.

Pediatrik populasjon (over 5 år, over 25 kg)

Juvenil revmatoid artritt: 10 mg/kg/dag fordelt på 2 doser med 12 timers intervall.

Naproksen anbefales ikke brukt ved andre indikasjoner hos barn under 16 år.

Nedsatt nyre/leverfunksjon

Lavere dose bør vurderes hos pasienter med nedsatt nyre eller leverfunksjon. Naproksen er kontraindisert hos pasienter med baseline kreatininclearance < 30 ml/min, da det er sett akkumulering av naproksenmetabolitter hos pasienter med alvorlig nyresvikt eller hos pasienter på dialyse (se pkt. 4.3).

Behandlingen bør vurderes regelmessig og avsluttes dersom nytte ikke kan påvises, eller det oppstår intoleranse.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tas fortrinnsvis med eller etter mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Pågående eller tidligere gjentatte episoder med magesår eller pågående gastrointestinal blødning (to eller flere påviste og ulike hendelser med sår eller blødninger). Tidligere gastrointestinale blødninger eller perforasjoner ved bruk av NSAIDs.

Overfølsomhet overfor naproksen, naproksennatrium eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Da det foreligger risiko for krysssensitivitetsreaksjoner, skal ikke naproksen gis til pasienter der acetylsalisylsyre eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler eller analgetika har forårsaket tilstander som astma, rhinitt, nesepolypper eller urtikaria. Disse reaksjonene kan potensielt være fatale. Det er rapportert alvorlige anafylaktiske (anafylaktoide) reaksjoner av naproksen hos slike pasienter.

- Alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Alvorlig hjertesvikt
- Alvorlig leversvikt

Naproksen er kontraindisert under tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger kan minimeres ved å bruke den laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.2 og punktene gastrointestinal og kardiovaskulær risiko nedenfor). Naproksen bør gis under nøye overvåkning til pasienter med tidligere gastrointestinale lidelser og til pasienter med koagulasjonsdefekter, og de på langtidsbehandling med NSAIDs.

Bronkospasme kan fremkalles hos pasienter som lider av eller som har bronkialastma, allergiske lidelser eller overfølsomhet overfor acetylsalisylsyre i anamnesen.

Som for andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, kan det oppstå forhøyelse av en eller flere leverfunksjonstester. Unormal leverfunksjon kan oppstå som resultat av overfølsomhet heller enn direkte toksisitet. Det er rapportert alvorlige leverreaksjoner, inkludert gulsott og hepatitt (i enkelte tilfeller har det vært fatale tilfeller av hepatitt), med dette legemidlet slik som for andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler. Kryssreaksjoner er rapportert.

SLE og sammensatte konnektive vevssykdommer

Hos pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) og sammensatte bindevevssykdommer kan det være en økt risiko for aseptisk meningitt (se pkt. 4.8).

Naproksen reduserer plateaggregasjonen og forlenger blødningstid.

Pasienter som bruker antikoagulantia bør overvåkes nøye under bruk av naproksen.

Pasienter som bruker kumarinderivater eller heparin i tillegg til naproksen har en økt risiko for blødninger. I slike tilfeller bør fordelene nøye veies opp mot risiko. Uansett anbefales ikke samtidig bruk av naproksen og høydose heparin (eller derivater av heparin).

Alvorlige gastrointestinale bivirkninger kan oppstå hos pasienter som bruker prostaglandinsyntesehemmende legemidler. Risikoen for gastrointestinale sår eller blødninger øker med langvarig bruk og høy dose naproksen. Risikoen er ikke begrenset til spesielle pasientpopulasjoner, men eldre og svekkede pasienter tolererer gastrointestinale sår og blødninger dårligere enn andre. De mest fatale gastrointestinale bivirkningene som kan tilskrives prostaglandinsyntetasehemmende legemidler oppsto i denne populasjonen.

Anafylaktiske (anafylaktoide) reaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå hos pasienter som er sensitive for dette.

Anafylaktiske (anafylaktoide) reaksjoner kan oppstå hos pasienter med eller uten tidligere tilfeller av overfølsomhet, eller hos pasienter som tidligere har blitt eksponert overfor acetylsalisylsyre, naproksen (natrium) og andre NSAIDs. De kan oppstå hos pasienter med angioødem, bronkospastisk reaktivitet (f.eks. astma), rhinitt og med tidligere nesepolypper. Anafylaktiske reaksjoner kan i likhet med anafylaksi ha fatalt utfall.

Hos noen pasienter er det rapportert om mildt perifert ødem.

Det er ikke observert natriumretensjon i metabolismestudier, men det kan ikke utelukkes at enkelte pasienter med (antatt) unormal hjertefunksjon har høyere risiko for å få slike bivirkninger.

Effekter på nyrer

Det foreligger rapporter på nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, akutt interstitiell nefritt, hematuri, proteinuri, renal papillær nekrose og av og til nefrotisk syndrom som er forbundet med naproksen.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon må naproksen gis med største forsiktighet, spesielt ved langtidsbehandling. Det må også sikres tilstrekkelig diurese.

I tilfeller med redusert nyreperfusjon, anbefales det å overvåke nyrefunksjonen før og under behandling med naproksen. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nyresvikt forbundet med redusert prostaglandinproduksjon

Administrasjon av NSAIDs kan forårsake doseavhengig reduksjon av prostaglandindannelse og utløse nyresvikt. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, redusert hjertefunksjon, leverdysfunksjon, pasienter på diuretika, angiotensinkonverterende enzymhemmere, angiotensin II reseptorantagonister og eldre personer har større risiko for å få slik reaksjon. Nyrefunksjon bør overvåkes hos disse pasientene (se også pkt. 4.3).

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet må også utvises hos pasienter med redusert leverfunksjon.

Forsiktighet anbefales ved administrering av høye doser naproksen hos eldre pasienter, da det foreligger indikasjoner på at mengden ikke-proteinbundet naproksen øker hos disse pasientene. Naproksen er ikke trygt hos pasienter med cirrhose pga. økt risiko for gastrointestinal blødning og nyresvikt.

Da naproksen har antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk effekt kan visse infeksjonssymptomer maskeres.

Okulære effekter

I sjeldne tilfeller er det rapportert om problemer med øyne, inkludert papillitt, retrobulbær optikusnevritt og papilleødem (se pkt. 4.8 «Bivirkninger») hos NSAID-brukere, inkludert naproksen, selv om en klar årsakssammenheng ikke er vist. Pasienter som får synsforstyrrelser under behandling med naproksen, bør få utført en øyeundersøkelse.

Dersom huden blir sensitiv, eller det oppstår blemmer eller andre symptomer som kan tyde på pseudoporfyri, må behandlingen avbrytes og pasienten følges opp nøye.

Vanlige forholdsregler vedrørende seponering av kortikosteroidbehandling bør tas når kortikosterioider erstattes helt eller delvis av naproksenbehandling.

Administrering av naproksen anbefales ikke hos pasienter under 5 år og som veier mindre enn 25 kg.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Overvåkning og veiledning er nødvendig hos pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller mild til moderat hjertesvikt, fordi væskeretensjon og ødem er rapportert å være forbundet med behandling med NSAIDs.

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

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med tidligere hypertensjon og/eller hjertesvikt, ettersom væskeretensjon og ødem har blitt rapportert i sammenheng med NSAID-behandling.

Kombinasjon med andre NSAIDs

Samtidig bruk av naproksen og andre NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere, bør unngås, pga. kumulativ risiko for å indusere alvorlige NSAID-relaterte bivirkninger.

Eldre pasienter: Eldre har høyere frekvens av NSAIDs-relaterte bivirkninger. Dette gjelder særlig gastrointestinale blødninger og perforasjoner, som kan være fatale (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale blødninger, sår og perforasjoner: Gastrointestinale blødninger, sår og perforasjoner som kan være fatale, har vært rapportert for alle NSAIDs på alle tidspunkter under behandlingen. Dette kan oppstå med eller uten forvarsel, eller uten tidligere alvorlige gastrointestinale bivirkninger.

Risiko for gastrointestinal blødning, sår og perforasjon er høyere ved høye doser, ved tidligere sår, spesielt dersom komplisert med blødning og perforasjon (se pkt. 4.3), og hos eldre pasienter. Disse pasientene bør starte behandling med laveste tilgjengelige dose. Kombinasjonsbehandling med beskyttende produkter (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmer) bør vurderes hos disse pasientene, samt hos pasienter som samtidig behandles med lavdose acetylsalisylsyre eller andre legemidler, som øker faren for gastrointestinale hendelser (se pkt. 4.5).

Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet bør rådes til å rapportere 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 orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere eller legemidler med platehemmende effekt, som acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis gastrointestinale blødninger eller sår oppstår under behandling med naproksen, bør behandlingen seponeres.

NSAIDs bør gis med forsiktighet hos pasienter med tidligere gastrointestinal sykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), da disse sykdommene kan forverres (se pkt. 4.8).

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert etter markedsføring i forbindelse med behandling med naproksen (se pkt. 4.8). Pasientene synes å være mest utsatt for denne type reaksjoner tidlig i behandlingen. De fleste tilfellene oppstår i løpet av første behandlingsmåned. Dersom det oppstår tegn og symptomer som tyder på slike reaksjoner, skal naproksen seponeres umiddelbart. Hvis pasienten har utviklet SJS, TEN eller DRESS med bruk av naproksen, må behandling med naproksen ikke gjenopptas og bør avsluttes permanent.

Forsiktighetsregler forbundet med graviditet

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.

I særskilte tilfeller kan vannkopper forårsake alvorlige infeksjøs komplikasjoner i hud og bløtvev. Det kan per i dag ikke utelukkes at NSAIDs bidrar til å forsterke slike infeksjoner. Det anbefales derfor å unngå bruk av naproksen ved vannkopper.

Ved langtidsbruk av analgetika ved hodepine, kan eksisterende hodepine forverres. Dersom slike tilfeller oppstår eller mistenkes, bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika bør ikke behandles med doseøkning. Hos pasienter som har hyppig eller daglig hodepine, til tross for (eller som resultat av) regelmessig bruk av legemidler mot hodepine, bør det vurderes om diagnosen hodepine kan skyldes overforbruk av legemiddel.

Naproxen Orion inneholder laktose

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

Naproxen Orion inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende kombinasjoner bør unngås sammen med naproksen:

Antikoagulantia

Det vurderes ikke som trygt å bruke NSAIDs i kombinasjon med antikoagulantia som warfarin eller heparin, med mindre det gjøres under medisinsk overvåkning, da NSAIDs kan forsterke effekten av antikoagulantia (se pkt. 4.4).

Metotreksat

Det er sett at naproksen og andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler hemmer den tubulære sekresjonen av metotreksat i en dyremodell, og forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig behandling med metotreksat på grunn av mulig forsterket toksisitet av metotreksat.

Tiklopidin

NSAIDs bør ikke kombineres med tiklopidin på grunn av tilleggshemming av trombocyttfunksjon.

NSAIDs og aspirin

Andre analgetika inkludert selektive COX-2 hemmere: Unngå samtidig bruk av to eller flere NSAIDs (inkludert aspirin), da dette kan gi økt risiko for bivirkninger (se pkt. 4.4).

Mifepriston

NSAIDs bør ikke brukes i 8-12 dager etter administrering av mifepriston, da NSAIDs kan redusere effekten av mifepriston.

Følgende kombinasjoner med naproksen kan kreve dosejustering eller spesifikk overvåkning av pasienten:

Litium

Naproksen reduserer renal utskillelse av litium. Dette kan medføre at litiumkonsentrasjonen i serum øker med opptil 40 %. Med mindre litiumnivået i serum monitoreres hyppig og dosereduksjon av litium kan gjennomføres, bør kombinasjon av litium og NSAIDs unngås på grunn av den lave terapeutiske indeksen for litium.

Ciklosporin

Som for alle NSAIDs bør det utvises forsiktighet når ciklosporin gis samtidig på grunn av økt risiko for nefrotoksitet.

Probenecid

Samtidig behandling med probenecid øker plasmanivået av naproksen og forlenger halveringstiden betydelig.

Diuretika og andre antihypertensiva

Forsiktighet bør utvises når naproksen gis samtidig med diuretika, da det kan forekomme redusert diuretisk effekt. Det er rapportert at den natriuretiske effekten av furosemid er hemmet av enkelte legemidler i denne klassen. Diuretika kan øke risikoen for nefrotoksitet av NSAIDs. Naproksen og

andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler kan redusere antihypertensiv effekt av antihypertensiva.

ACE-hemmere og angiotensin II antagonist

Samtidig behandling med NSAIDs og ACE-hemmere eller angiotensin II reseptorantagonister kan øke risiko for nyresvikt, spesielt hos pasienter med eksisterende dårlig nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Dette kan resultere i akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen bør derfor administreres med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasientene bør være tilstrekkelig hydrert, og overvåking av nyrefunksjonen bør vurderes etter oppstart av samtidig behandling og regelmessig etter dette.

Takrolimus

Det foreligger mulig risiko for nyretoksisitet når NSAIDs gis sammen med takrolimus.

Klopidogrel

I eksperimentelle studier er det sett at klopidogrel øker naproksenindusert gastrointestinalt blodtap. Det er sannsynlig at dette kan oppstå med alle NSAIDs.

Kortikosteroider

Som for alle NSAIDs bør det utvises forsiktighet når de gis samtidig med kortikosteroider på grunn av økt risiko for gastrointestinale sår og blødninger.

Platehemmere og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs)

Det foreligger økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4) når platehemmere og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs) kombineres med NSAIDs.

Hydantoiner, sulfonamider eller sulfonyleurea

På grunn av høy plasmaproteinbinding av naproksen, bør pasienter som får hydantoiner, antikoagulantia, andre NSAIDs, aspirin eller sterkt proteinbundet sulfonamid observeres for symptomer på overdose av disse legemidlene. Pasienter som får naproksen og et hydantoin, sulfonamid eller sulfonyleurea bør observeres med hensyn til nødvendig dosejustering. Det er ikke observert interaksjoner i kliniske studier med naproksen og antikoagulantia eller sulfonyleurea, men forsiktighet bør likevel utvises, da interaksjoner er sett hos andre ikke-steroide midler i denne klassen.

Det anbefales at naproksenbehandling seponeres midlertidig 48 timer før funksjonstest av binyrene utføres, da naproksen kan interagere med enkelte tester av 17-ketogen steroider. Tilsvarende kan naproksen interagere med 5-HIAA i urin.

Kinolinantibiotika

Data fra dyr indikerer at NSAIDs kan øke risiko for kramper i forbindelse med kinolinantibiotika. Pasienter som bruker kinoliner kan ha økt risiko for å utvikle kramper.

Hjerteglykosider

NSAIDs kan forverre hjertesvikt, redusere GFR og øke plasmanivå av hjerteglykosider når de gis samtidig.

Zidovudin og ibuprofen

Det er økt risiko for hematologisk toksisitet når NSAIDs gis sammen med zidovudin. Det foreligger bevis for økt risiko av hemartrose og hematom hos HIV(+) hemofile som mottar samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen.

Acetylsalisylsyre

Kliniske farmakodynamiske data tyder på at samtidig bruk av naproksen sammenhengende i mer enn én dag kan hemme effekten av lavdose acetylsalisylsyre på blodplateaktivitet, og denne hemmingen kan vedvare i opptil flere dager etter at naproksenbehandlingen er avsluttet. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er ikke kjent.

Klinisk signifikans av følgende kombinasjoner med naproksen har ennå ikke blitt fastslått:

Samtidig administrasjon av antacida, kolestyramin eller mat kan forsinke absorpsjonen av naproksen, men påvirker ikke distribusjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på graviditetsforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Resultater fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for abort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschise etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i graviditeten. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser ble økt fra mindre enn 1 % til ca. 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingstid. Administrering av prostaglandinsyntesehemmere hos dyr førte til økt pre- og post-implantasjonstap og embryoføtal dødelighet. I tillegg er det rapportert om økt forekomst av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som fikk prostaglandinsyntesehemmer under organogenesen. Fra og med 20. svangerskapsuke kan bruk av naproksen forårsake oligohydramnion som følge av føtal renal dysfunksjon. Dette kan oppstå kort tid etter behandlingsstart og er vanligvis reversibelt ved seponering. Det har i tillegg vært rapportert om innsnevring av ductus arteriosus som følge av behandling i andre trimester, som i de fleste tilfeller gikk tilbake etter avsluttet behandling. Dermed skal naproksen ikke brukes under første og andre trimester av graviditeten, hvis det ikke er strengt nødvendig. Dersom naproksen brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første og andre trimester av graviditeten, bør dosen være lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Ved eksponering for naproksen over flere dager fra 20. svangerskapsuke og utover bør prenatal overvåking av oligohydramnion og innsnevring av ductus arteriosus vurderes. Naproksen skal seponeres hvis det oppdages oligohydramnion eller innsnevring av ductus arteriosus.

Prostaglandinsyntesehemmere som brukes i tredje trimester kan gi følgende effekter på fosteret:

- kardiopulmonal toksisitet (med prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon),
- renal dysfunksjon (se over);

For moren og det nyfødte barnet i slutten av graviditeten kan det gi følgende effekter:

- mulig forlenget blødningstid, 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 tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Naproksen har blitt påvist i morsmelken hos kvinner som ammer, i en konsentrasjon på ca. 1 % av plasma. Muligheten for bivirkninger pga. hemmende virkning av prostaglandiner hos nyfødte kan ikke utelukkes. Bruk av naproksen bør unngås hos pasienter som ammer.

Fertilitet

Det er indikasjoner på at produkter som hemmer cyklooksygenase/prostaglandinsyntesen reduserer fertiliteten hos kvinner ved at de har en effekt på eggøsningen. Dette er reversibelt ved seponering av behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Naproksen kan gi svimmelhet, søvnighet, vertigo, insomni, fatigue, synsforstyrrelse eller depresjon. I enkelte tilfeller kan dette påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligst observerte bivirkningene er gastrointestinale. Mer alvorlige reaksjoner som kan oppstå er gastrointestinal blødning som noen ganger er fatal, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4), inflammasjon, ulcus, perforasjon og obstruksjon av øvre og nedre magetarmkanal, melena, hematemese, stomatitt, forverring av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.4), øsofagitt, gastritt og pankreatitt.

Under behandling med naproksen ble følgende bivirkninger og symptomer, som ikke førte til seponering av behandlingen i alle tilfeller, observert i varierende grad og hyppighet.

Frekvens er definert slik:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklasse system	Bivirkningsfrekvens					Ikke kjent
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Ekkymose, redusert aggregering av blodplater, forlenget blødningstid		Reduksjon av hemoglobinnivå og/eller hematokrit, aplastisk eller hemolytisk anemi, trombocytopeni, nøytropeni, granulocytopeni, agranulocytose, eosinofili, leukopeni		
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk reaksjon		Allergisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbet ingende sykdommer				Redusert appetitt		
Psykiatriske lidelser				Insomni, nervøsitet, eufori, unormale drømmer, redusert konsentrasjonsevne, kognitiv dysfunksjon, mild depresjon, hallusinasjoner, forvirring		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet, søvnighet, ørhet	parestesi	Aseptisk meningitt, angionevrotisk ødem, kramper		
Øyesykdom		Synsforstyrre	Uklart syn	Sløret hornhinne,		

mer		lser		papillitt, retrobulbær optikusnevritt, papillært ødem		
Sykdommer i øre og labyrint		Ringning i ørene	Vertigo, hørselsforstyrrelser			
Hjertesykdommer			Palpitasjoner	Forhøyet blodtrykk, hjertesvikt		
Karsykdommer				Vaskulitt		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspne		Pulmonært ødem, eosinofil pneumonitt, astma		
Gastrointestinale sykdommer		Halsbrann, kvalme, uvelhetsfølelse i mageregionen, konstipasjon, flatulens	Oppkast, blodtap fra gastro-intestinaltrakten, magesår, stomatitt (i sjeldne tilfeller med sår), tørste, dyspepsi, diare, melena	Perforasjon av gastrointestinal-trakt, ikke-peptiske sår, kolitt, øsofagitt, hematoemese, pankreatitt, følelse av munntørrehet, irritasjon av svelget		Gastrisk obstruksjon, eksaserbasjon av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom
Sykdommer i lever og galleveier			Unormal leverfunksjonstest	Økning i transaminaser eller av alkalinfosfataser, økt bilirubinnivå, ikterus, hepatitt, inkludert noen få fatale tilfeller		
Hud- og underhudssykdommer		Huderupsjon, pruritus	Purpura	Alopece, urtikaria, erytema multiforme, lette overfølsomhetsreaksjoner inkludert porphyria cutanea tarda, porphyria cutanea tardalignende reaksjoner og epidermolyse bullosa, epidermal nekrolyse, erytema nodosum, lichen		Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4)

				planus, pustulære reaksjoner, fast lokalisert utbrudd (fixed drug eruptions), Stevens-Johnsons syndrom		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskelsvakhet		Myalgi, SLE (systemisk lupus erythematosus)
Sykdommer i nyre og urinveier				Pollakisuri, proteinuri, glomerulær nefritt, interstitiell nefritt, papillær nyrenekrose, nefrotisk syndrom, nyresvikt, hematuri, økt serumkreatinin, hyperkalemi		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer						Infertilitet hos kvinner
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Perifert ødem	Svette	Fatigue, nedsatt temperatur, pyreksi		Illebefinnende

Dannelse av ødem, hypertensjon og hjertesvikt er rapportert i forbindelse med behandling med NSAIDs.

Informasjon fra kliniske studier, samt epidemiologiske data tyder på at bruk av naproksen, spesielt i høye doser og ved langtidsbruk, kan forbindes med en liten økning i risiko for trombose i arteriene (f.eks. myokardinfarkt eller slag).

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

Overdose med naproksen kan gi symptomer som letargi, svimmelhet, somnolens, hodepine, gastrointestinale smerter, abdominalt ubehag, gastrointestinale blødninger, diaré (sjeldent), halsbrann, dårlig fordøyelse, kvalme, oppkast, forbigående endringer i leverfunksjonen, leverskade,

hypoprotrombinemi, desorientering, eksitasjon, tinnitus, synkope, kramper (sjeldne), akutt nyresvikt, apné og metabolsk acidose.

Hypertensjon, respirasjonsdepresjon og koma kan forekomme etter inntak av NSAIDs, men er sjeldne.

I ett tilfelle av overdose med naproksen kan forbigående forlengelse av protrombintiden pga. hypotrombinemi ha forekommet pga. selektiv hemming av syntesen av vitamin-K-avhengige koagulasjonsfaktorer.

Noen få pasienter har opplevd krampeanfall, men det er ikke kjent om disse var relatert til naproksen eller ikke. Det er ikke kjent hvilken dose av stoffet som er livstruende.

Anafylaktoide reaksjoner ved terapeutisk inntak av NSAIDs har blitt rapportert. Dette kan forekomme ved gjentatte tilfeller av overdosering.

Behandling

I første omgang består behandling i å hindre absorpsjon med skylling og deretter å drikke vann eller en fruktdrikk med aktivt kull (adsorbent) og natriumsulfat (avførende). Ved stor overdose er magetømming som etterlater aktivt kull og natriumsulfat indisert.

Syre/basebalansen bør overvåkes nøye i forbindelse med mulig forekomst av alvorlig metabolsk acidose.

Tilstrekkelig urinproduksjon bør sikres.

Nyre- og leverfunksjon bør overvåkes nøye.

Pasienter bør observeres i minst fire timer etter inntak av potensielt toksiske mengder.

Hyppige eller langvarige kramper bør behandles med intravenøs diazepam.

Andre tiltak kan være nødvendig, avhengig av pasientens kliniske tilstand.

Ytterligere behandling er støttende og symptomatisk behandling.

Hemodialyse reduserer ikke plasmakonsentrasjonen av naproksen på grunn av høy proteinbindingsgrad. Hemodialyse kan imidlertid fortsatt være aktuelt hos en pasient med nyresvikt som har tatt naproksen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider, propionsyrederivater, ATC-kode: M01A E02

Virkningsmekanisme

Naproksen er en ikke-steroid antiinflammatorisk analgetisk substans med antipyretisk effekt som er vist i klassiske dyrestudier. Naproksen har antiinflammatorisk effekt også hos dyr der binyrene er fjernet, noe som indikerer at mekanismen ikke medieres via hypofyse/binyreaksen.

Naproksen hemmer prostaglandinsyntetase (slik som andre NSAIDs). Som for andre NSAIDs er imidlertid den nøyaktige mekanismen for antiinflammatorisk effekt ikke kjent.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon fra gastrointestinaltraktus etter oral administrering er praktisk talt komplett og skjer ganske raskt. Etter oral administrering nås maksimalt plasmanivå i løpet av 2 til 4 timer, avhengig av matinntak. Naproksen finnes i blodet hovedsakelig som uendret legemiddel, og i stor grad bundet til plasmaproteiner. Etter oppstart av behandlingen oppnås likevekts steady state i løpet av 3 dager ved dosering 2 ganger daglig.

Distribusjon

Proteinbinding av naproksen ved vanlige doser er mer enn 99 %.

Kronisk alkoholisk leversykdom reduserer den totale plasmakonsentrasjonen av naproksen, men konsentrasjonen av ubundet naproksen øker. Hos eldre mennesker er den ubundne plasmakonsentrasjonen av naproksen økt, selv om total plasmakonsentrasjon er uendret.

Biotransformasjon

30 % av naproksen omdannes til 6-O-desmetylnaproksen i lever.

Eliminasjon

Med økt dose er urinutskillelse hurtigere enn det som kan forventes basert på lineære prosesser. Halveringstid i plasma er ca. 11-15 timer. Omtrent 95 % av gitt dose utskilles i urin via glomerulær filtrasjon, i hovedsak i form av naproksen, 6-O-desmetylnaproksen eller konjugerte former av disse substansene.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Nyresvikt

Siden naproksen, dets metabolitter og konjugater primært skilles ut via nyrene, er det potensiale for at naproksenmetabolitter kan akkumuleres ved nyresvikt. Eliminering av naproksen er redusert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Naproksenholdige legemidler anbefales ikke brukt hos pasienter med moderat til alvorlig og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min).

Pediatrik populasjon

Den farmakokinetiske profilen til naproksen hos barn i alderen 5-16 år er lik den som er sett hos voksne, selv om clearance vanligvis er høyere hos disse. Farmakokinetiske studier av naproksen har ikke blitt utført hos pediatriske pasienter yngre enn 5 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Naproksen ble gitt sammen med mat til SpragueDawley rotter i 24 måneder i doser på 8, 16 og 24 mg/kg/dag. Naproksen var ikke karsinogen hos rotter.

Mutagenisitet

Mutagenisitet ble ikke observert i *Salmonella typhimurium* (5 cellelinjer), *Sachharomyces cerevisiae* (1 cellelinje), og lymfomtest hos mus.

Fertilitet

Naproksen påvirket ikke fertiliteten hos rotter når det ble gitt orale doser på 30 mg/kg/dag til hannrotter og 20 mg/kg/dag til hunnrotter.

Teratogen effekt

Naproksen var ikke teratogen når det ble gitt orale doser på 20 mg/kg/dag under organogenesen hos rotte og kanin.

Perinatal/postnatal reproduksjon

Oral administrering av naproksen til drektige rotter i doser på 2, 10 og 20 mg/kg/dag under tredje trimester i drektighetsforløpet ga problematiske fødsler. Dette er kjente effekter hos denne klassen av legemidler og er vist hos drektige rotter med aspirin og indometacin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Natriumstivelsesglykolat
Povidon (E1201)
Jernoksid, gult (E172)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Naproxen Orion-tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger av klar PVC/PE/PVcC aluminiumsfolie og hvite ugjennomsiktige HDPE-beholdere med hvitt ugjennomsiktig rillet polypropylenlokk med forseglet lukking.

Pakningsstørrelser:

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

HDPE-pakninger:

Naproxen Orion 250 mg tabletter: 30, 100, 250 og 1000 tabletter.

Naproxen Orion 500 mg tabletter: 30, 100 og 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aurobindo Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
FRN 1913, Floriana
Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

250 mg: 15-11007

500 mg: 15-11008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. august 2016

Dato for siste fornyelse: 24. april 2019

10. OPPDATERINGSDATO

12.09.2024