

 9. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Naproxen "Accord", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32241

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Naproxen "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 250 mg naproxen.

Hver tablet indeholder 500 mg naproxen.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 250 mg tablet indeholder 68 mg lactose (som monohydrat)

Hver 500 mg tablet indeholder 137 mg lactose (som monohydrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

250 mg tabletter:

Hvid til råhvid, rund og flad tablet med facet uden filmovertræk, præget med 'AP' på den ene side og en delekærv på den anden side. Diameter ca. 10 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

500 mg tabletter:

Hvid til råhvid kapselformet, bikonveks tablet uden filmovertræk, præget med 'AR' på den ene side og en delekærv på den anden side. Ca. 17,0 mm × 7,5 mm (længde × bredde). Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

**Voksne:**

Symptomatisk behandling af

* smerter og inflammation ved
* reumatoid artritis, spondylitis ankylopoietica, osteoartrose, spondylartrose
* akut urinsyregigt
* akutte sygdomme i bevægeapparatet.
* smerter ved primær dysmenoré.

250 mg tabletter:

*Pædiatrisk population:*

Symptomatisk behandling af juvenil reumatoid artritis hos børn fra 6 år (≥25 kg) og unge.

500 mg tabletter:

*Pædiatrisk population:*

Symptomatisk behandling af juvenil reumatoid artritis hos unge fra 12 år (≥50 kg).

**4.2 Dosering og administration**

***Dosering***

Bivirkninger kan minimeres ved at bruge den laveste, effektive dosis i kortest mulig tid, der er nødvendig for at kontrollere symptomer (se pkt. 4.4).

***Voksne***

Det anbefalede dosisområde er fra 500 mg til højst 1.000 mg naproxen dagligt. Dosis skal tilpasses individuelt til den kliniske tilstand.

En enkeltdosis på 1.000 mg naproxen må ikke overskrides.

Symptomatisk behandling af smerter og betændelse ved reumatisk artritis, spondylitis ankylopoietica, osteoartrose og spondylartrose samt ved akutte sygdomme i bevæge­apparatet

Den daglige dosis er sædvanligvis 500-750 mg naproxen.

Ved behandlingsstart, i faser af akut inflammation eller ved skift fra et andet højdosis NSAID til Naproxen "Accord", er den anbefalede daglige dosis 750 mg naproxen, administreret som to opdelte doser dagligt (500 mg naproxen om morgenen og 250 mg naproxen om aftenen eller omvendt) eller som en enkelt dosis (enten om morgenen eller om aftenen).

I individuelle tilfælde kan den daglige dosis øges til 1.000 mg naproxen.

Vedligeholdelsesdosis er 500 mg naproxen dagligt, som kan administreres enten i to opdelte doser (250 mg naproxen om morgenen og 250 mg naproxen om aftenen) eller som en enkelt dosis (enten om morgenen eller om aftenen).

I følgende tilfælde anbefales en støddosis på 750 mg eller 1 g pr. dag til den akutte fase:

1. Til patienter, der har svære smerter om natten/eller morgenstivhed.
2. Til patienter, der skifter til Naproxen "Accord" fra en høj dosis af et andet antireumatikum.
3. Ved osteoartrose, hvor smerte er det fremherskende symptom.

Symptomatisk behandling af smerter og inflammation ved akut urinsyregigt

Den anbefalede initialdosis er 750 mg og 500 mg efter 8 timer, efterfulgt af 250 mg hver 8. time, indtil anfaldet er overstået. (I dette tilfælde er overskridelse af den maksimale daglige dosis på 1.000 mg berettiget som enkelttilfælde).

Symptomatisk behandling af smerter ved primær dysmenoré

500 mg kan gives initialt, efterfulgt af 250 mg hver 6. til 8. time efter behov. En daglig dosis på 1250 mg må ikke overskrides.

***Pædiatrisk population***

Juvenil reumatoid artritis

10 mg/kg/dag taget i 2 doser med 12 timers interval. Den daglige dosis til unge må ikke overstige 1.000 mg.

Naproxen "Accord" 250 mg tabletter er til brug til børn fra 6 år, der vejer fra 25 kg, samt til unge.

Naproxen "Accord" 250 mg tabletter er ikke beregnet til brug til børn under 6 år eller under 25 kg legemsvægt.

Naproxen "Accord" 500 mg tabletter er til brug til unge fra 12 år, der vejer fra 50 kg.

Naproxen "Accord" 500 mg tabletter er ikke beregnet til brug til børn under 12 år eller til unge under 50 kg legemsvægt.

Naproxen "Accord" er ikke til brug ved andre indikationer end juvenil reumatoid artritis hos børn og unge under 18 år.

***Behandlingsvarighed***

Behandlingsvarigheden fastlægges af den behandlende læge.

Ved reumatiske sygdomme kan det være nødvendigt at tage Naproxen "Accord" over en længere periode.

Ved primær dysmenoré afhænger behandlingsvarigheden af den respektive symptomologi. Behandlingen med Naproxen "Accord" bør dog ikke overstige et par dage.

***Særlige patientpopulationer***

*Ældre*

Ældre har forhøjet risiko for svære bivirkningskonsekvenser. Hvis behandling med NSAID anses at være nødvendig, skal den laveste effektive dosis anvendes og i kortest mulig tid. Patienten skal monitoreres regelmæssigt for mavetarmblødning under behandlingen med NSAID. Ældre patienter kræver særlig omhyggelig medicinsk monitorering: Overdosering som følge af reduceret elimination og en øget andel af frit (ikke-proteinbundet) lægemiddel skal forventes (se pkt. 4.4).

*Leverinsufficiens*

Patienter med leversygdomme og hypoproteinæmi er også i risiko for overdosis af naproxen som følge af en øget andel af frit (ikke-proteinbundet) lægemiddel. Disse patienter skal have den laveste dosis, der stadig er effektiv, og skal monitoreres. Naproxen er kontraindiceret til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Nyreinsufficiens*

Dosisreduktion skal overvejes hos patienter med nyreinsufficiens, hvis kreatininclearance er større end 30 ml pr. minut, for at undgå akkumulering af metabolitter. Naproxen er kontraindiceret til patienter, hvis kreatininclearance er mindre end 30 ml pr. minut (se pkt. 4.3 og 4.4).

Behandlingen skal revurderes med regelmæssige mellemrum og seponeres, hvis der ikke ses nogen fordel, eller hvis der opstår intolerance.

***Administration***

Til oral administration. Naproxen "Accord" skal tages med et glas vand, helst sammen med eller efter indtagelse af mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anamnese med bronkospasme, astma, angioødem, hudreaktioner eller akut rhinit efter indtagelse af acetylsalicylsyre eller andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Aktiv eller recidiverende ulcus pepticum/hæmoragi i anamnesen (to eller flere udprægede episoder med påvist ulceration eller blødning).

Anamnese med gastrointestinal blødning eller perforering, relateret til tidligere NSAID-behandling.

Svært nyre-, lever- eller hjertesvigt

Naproxen er kontraindiceret i graviditetens sidste trimester (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Risikoen for bivirkninger kan minimeres ved at bruge den lavest effektive dosis over den kortest mulige tid, som er nødvendig for at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.2 og gastrointestinale og kardiovaskulære risici nedenfor).

Patienter, der får langvarig behandling med Naproxen "Accord", skal have regelmæssige blodtællinger samt lever- og nyrefunktionstests.

Ældre patienter og/eller svækkede patienter er særligt disponerede for NSAIDs bivirkninger, især gastrointestinal blødning og -perforering, som kan være dødelig. Langvarig brug af NSAID til disse patienter frarådes. Hvis langvarig behandling er påkrævet, skal patienterne gennemgås regelmæssigt.

Naproxens antipyretiske og antiinflammatoriske aktiviteter kan reducere feber og inflammation, og derved mindske deres nytteværdi som diagnostiske tegn.

Bronkospasme kan udløses hos patienter, der lider af eller har bronkial astma eller allergisk sygdom i anamnesen.

Som med andre NSAID'er, kan der forekomme forhøjelse af en eller flere leverfunktions­prøver. Leverabnormitet kan være som følge af overfølsomhed snarere end direkte toksicitet. Der er indberettet svære leverreaktioner, herunder gulsot og hepatitis (nogle tilfælde af hepatitis har været dødelige) med dette lægemiddel ligesom med andre NSAID'er. Der er indberettet krydsreaktion.

Naproxen nedsætter trombocytaggregation og forlænger blødningstiden. Denne virkning skal huskes, når der fastlægges blødningstider.

Selvom der ikke er indberettet natriumretention i metaboliske undersøgelser, er det muligt, at patienter med tvivlsom eller kompromitteret hjertefunktion kan have en større risiko ved indtagelse af Naproxen "Accord".

*Gastrointestinal blødning, -ulceration og -perforering*

Der er indberettet gastrointestinal blødning, -ulceration eller -perforering, som kan være dødelig, med alle NSAID'er på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, med eller uden advarselssymptomer eller tidligere svære gastrointestinale hændelser i anamnesen.

Risikoen for gastrointestinal blødning, -ulceration eller -perforering er højere ved stigende NSAID-doser, hos patienter med mavesår i anamnesen, især hvis det er kompliceret med blødning eller perforering (se pkt. 4.3) samt hos ældre. Disse patienter skal påbegynde behandlingen med den laveste tilgængelige dosis. Kombinationsbehandling med beskyttende lægemidler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) skal overvejes til disse patienter samt til patienter, der har brug for samtidig lavdosis acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, der sandsynligvis øger gastrointestinale ricisi (se pkt. 4.5).

Patienter med gastrointestinal toksicitet i anamnesen, især ældre patienter, skal indberette alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastronintestinale blødninger), især i de indledende stadier af behandlingen.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidige lægemidler, der kan øge risikoen for mavesår eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia, såsom warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere, eller trombocytfunktionshæmmere, såsom acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis der forekommer gastrointestinal blødning eller -ulceration hos patienter, der får naproxen, skal behandlingen seponeres.

NSAID'er skal gives med forsigtighed til patienter med gastrointestinale lidelser (ulcerøs colitis, Crohns sygdom) i anamnesen, da disse tilstande kan forværres (se pkt. 4.8).

*Nyrepåvirkninger*

Der har været indberetninger om nedsat nyrefunktion, nyresvigt, akut interstitiel nefritis, hæmaturi, proteinuri, renal papillær nekrose og lejlighedsvis nefrotisk syndrom forbundet med naproxen.

Naproxen kan påvirke test for 17-ketogene steroider og 5-HIAA i urin og skal midlertidigt seponeres 48 timer før prøvetagning.

*Nyresvigt forbundet med nedsat prostaglandinproduktion*

Administration af et NSAID kan forårsage en dosisafhængig reduktion i prostaglandindannelse og fremkalde nyresvigt. Patienter, som er i størst risiko for denne reaktion, er patienter med nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, leverdysfunktion, patienter som tager diuretika, ACE-hæmmer, angiotensin-II-receptorantagonister, samt ældre patienter. Nyrefunktionen skal monitoreres hos disse patienter (se også pkt. 4.3).

*Brug til patienter med nedsat nyrefunktion*

Da naproxen i stor udstrækning (95 %) elimineres ved urinudskillelse via glomerulær filtration, skal det anvendes med største forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion (hvis kreatininclearance er større end 30 ml pr. minut) og monitorering af serumkreatinin og/eller kreatininclearance tilrådes, og patienterne skal være tilstrækkeligt hydreret. Naproxen er kontraindiceret til patienter med en kreatininclearance på mindre end 30 ml/minut.

Hæmodialyse nedsætter ikke naproxens plasmakoncentrationen på grund af den høje grad af proteinbinding.

Visse patienter, især dem, hvis nyregennemblødning er kompromitteret, såsom ved udtømning af ekstracellulært volumen, levercirrose, natriumrestriktion, kongestiv hjerteinsufficiens og allerede eksisterende nyresygdom, skal have nyrefunktionen vurderet før og under behandling med naproxen. Nogle ældre, hos hvem der kan forventes nedsat nyrefunktion, samt patienter, der bruger diuretika, kan også falde inden for denne kategori. En reduktion i den daglige dosis skal overvejes for at undgå muligheden for overdreven akkumulering af naproxenmetabolitter hos disse patienter.

*Brug til patienter med nedsat leverfunktion*

Kronisk alkoholisk leversygdom og formentlig også andre former for cirrose reducerer naproxens samlede plasmakoncentration, men plasmakoncentrationen af ubundet naproxen øges. Implikationen af dette fund for Naproxen "Accord"-dosering er ukendt, men det er fornuftigt at bruge den laveste effektive dosis.

*Hæmatologi*

Patienter, der har koagulationsforstyrrelser eller får lægemiddelbehandling, der interfererer med hæmostasen, skal observeres nøje, hvis der administreres naproxenholdige præparater.

Patienter med høj risiko for blødning eller patienter i fuld anti-koagulationsbehandling (f.eks. dikumarolderivater) kan have øget risiko for blødning, hvis de samtidigt får naproxenholdige præparater.

*Anafylaktiske (anafylaktoide) reaktioner*

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner hos følsomme personer. Anafylaktiske (anafylaktoide) reaktioner kan forekomme både hos patienter med og uden en anamnese med overfølsomhed eller eksponering for acetylsalicylsyre, andre NSAID'er eller naproxenholdige præparater. De kan også forekomme hos personer med en anamnese med angioødem, bronkospastisk reaktivitet (f.eks. astma), rinit og næsepolyp.

Anafylaktoide reaktioner, som anafylaksi, kan have et dødeligt udfald.

*Steroider*

Hvis steroiddosis reduceres eller elimineres under behandlingen, skal steroiddoseringen reduceres langsomt, og patienterne skal observeres nøje for tegn på bivirkninger, herunder binyrebarkinsufficiens og forværring af symptomer på artritis.

*Okulære virkninger*

Undersøgelser har ikke vist ændringer i øjet, der kan henføres til administration af naproxen. I sjældne tilfælde er der indberettet uønskede øjenlidelser, herunder papillitis, retrobulbar optisk neuritis og papilødem, hos NSAID-brugere, heriblandt naproxen, selvom der ikke kan fastslås en årsagssammenhæng. Patienter, der udvikler synsforstyrrelser under behandling med naproxenholdige præparater, skal derfor have en oftalmologisk undersøgelse.

*Kardiovaskulære og cerebrovaskulære virkninger*

Passende monitorering og medicinsk rådgivning er påkrævet til patienter med hypertension og/eller let til moderat kongestiv hjertesvigt i anamnesen, da der er indberettet væskeretention og ødem i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på, at brug af coxiber og nogle NSAID'er (især ved høje doser og i langtidsbehandling) kan være forbundet med en lille øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde). Selvom data tyder på, at brugen af naproxen (1.000 mg dagligt) kan være forbundet med en lavere risiko, kan en vis risiko ikke udelukkes.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens, påvist iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom må kun behandles med naproxen efter en omhyggelig vurdering. Der skal foretages lignende overvejelser, før der påbegyndes længerevarende behandling af patienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning).

*SLE og blandet bindevævssygdom*

Hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) og blandet bindevævssygdom kan der være en øget risiko for aseptisk meningitis (se pkt. 4.8).

*Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)*

Der er indberetninger efter markedsføring om, at NSAID'er kan forårsage svære hudreaktioner, heriblandt eksfoliativ dermatitis, Steven-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan livstruende ellerdødelig (se pkt. 4.8). Patienterne synes at have størst risiko for disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Disse reaktioner optræder i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen. Naproxen-tabletter skal seponeres ved den første forekomst af hududslæt, slimhindelæsioner eller andre tegn på overfølsomhed. Hvis patienten har udviklet SJS, eller TEN eller DRESS ved brug af Naproxen Accord, må behandling med Naproxen Accord ikke genoptages og skal permanent seponeres.

Skoldkopper kan i særlige tilfælde forårsage svære infektiøse komplikationer i hud og blødt væv. Den dag i dag kan NSAID'ers bidragende rolle i potenseringen af disse infektioner ikke udelukkes. Det frarådes derfor at bruge naproxen i tilfælde af skoldkopper.

*Kombination med andre NSAID'er*

Kombinationen af naproxenholdige produkter og andre NSAID'er, herunder cyclooxygenase-2 selektive hæmmere, skal undgås på grund af de kumulative risici for at inducere svære NSAID-relaterede bivirkninger.

*Smertelindring og underliggende sygdom*

Smertestillende lægemidler kan maskere mulige advarselstegn på en underliggende sygdom. Dette skal tages i betragtning ved infektionssygdomme.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kombinationer, der frarådes:

| **Kombination af naproxen med** | **Mulige reaktioner** |
| --- | --- |
| Andre NSAID'er, heriblandt salicylater og COX-2-hæmmere | Øget risiko for bivirkninger, især risiko for gastrointestinal blødning (kombination frarådes, se pkt. 4.4) |
| Acetylsalicylsyre | Kliniske farmakodynamiske data tyder på, at samtidig brug af naproxen i flere sammenhængende dage kan hæmme acetylsalicylsyres virkning på trombocytaktiviteten ved lave doser. Denne hæmning kan vare i op til flere dage efter seponering af naproxen-behandlingen. Den kliniske relevans ved denne interaktion er ikke kendt. |
| Kortikosteroider | Øget risiko for gastrointestinal ulceration eller blødning (kombination frarådes) |
| Trombocytfunktionshæmmende lægemidler | Øget risiko for gastrointestinal blødning (kombination frarådes) |
| Antikoagulantia  | NSAID kan øge antikoagulantias virkning, øget blødningsrisiko er mulig (monitorering af koagulationsstatus anbefales efter behov) |
| Lithium | Forhøjet lithiumniveauet i blodet (monitorering og om nødvendigt dosisjustering anbefales) |
| Tacrolimus | Nyresvigt (kombination skal undgås) |
| Alkohol | Øget risiko for forekomst og forværring af gastrointestinal blødning (kombination skal undgås) |
| Mifepriston | Samtidig brug af naproxen og mifepriston skal undgås på grund af en teoretisk risiko for, at prostaglandinsyntetase­hæmmere kan nedsætte mifepristons virkning. |

Kombinationer, hvor der skal udvises forsigtighed:

| **Kombination af naproxen med** | **Mulige reaktioner** |
| --- | --- |
| Hjerteglykosider | Forhøjet niveauer i blodet (passende monitorering og, ved behov, dosisjustering anbefales) |
| Quinoloner  | Der er indberettet krampeanfald (meget sjældent) |
| Sulfonamider | Påvirker naproxens plasmaniveau |
| Zidovudin. | Øget risiko for hæmatotoksicitet som følge af zidovudins øgede plasmaniveau |
| Phenytoin | Mulig forhøjet niveauer af phenytoin i blodet (passende monitorering og, ved behov, dosisjustering anbefales) |
| Selektive serotonin-genoptagshæmmere | Øget risiko for gastrointestinal blødning |
| ProbenecidSulfinpyrazon | Forsinket udskillelse af naproxen (dosisreduktion af naproxen og særlig overvågning anbefales) |
| Triamteren | Nyresvigt  |
| Diuretika | Nedsat blodtrykssænkende virkning, øget risiko for nyreskade (blodtryks- og nyrefunktionsovervågning anbefales, og tilstrækkelig hydrering skal sikres) |
| Kaliumbesparende diuretika | Virkningen kan være øget (monitorering af kaliumniveau anbefales) |
| Antihypertensiva | Fald i blodtrykssænkende virkning (blodtryksovervågning anbefales) |
| ACE-hæmmereAngiotensin-II antagonister | Øget risiko for nefrotoksicitet som følge af hæmning af cyclooxygenase (akut nyresvigt er muligt, især hos ældre og dehydrerede personer) og øget risiko for hyperkaliæmi (monitorering af nyrefunktion og kaliumniveau anbefales, og tilstrækkelig hydrering skal sikres) |
| Methotrexat | Administration af naproxen inden for 24 timer før eller efter behandling med methotrexat kan føre til en stigning i methotrexat i blodet og derfor øge toksiciteten af sidstnævnte (enten skal denne kombination undgås, ellers skal blodtal, lever- og nyrefunktion overvåges meget nøje) |
| Ciclosporin | Øget risiko for gastrointestinale skader, nefrotoksicitet (undgå kombination eller brug lavere dosis af naproxen; nyrefunktionsovervågning anbefales) |
| Orale antidiabetika | Udsving i blodsukker er muligt(hyppigere blodsukkermåling anbefales) |
| Antacida | Nedsat absorption af naproxen |

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er primært udført hos voksne. Der er sporadisk bevis for, at lignende interaktioner er sandsynlige hos børn.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Hæmning af prostaglandinsyntese kan have en negativ indvirkning på graviditeten og/eller embryo-/fosterudviklingen. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for abort og for hjertemisdannelser samt gastroschisis efter brug af en prostaglandinsyntese­hæmmer tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulær misdannelse var øget fra mindre end 1 % til ca. 1,5 %. Risikoen menes at stige med behandlingsdosis og -varighed.

Hos dyr har administration af en prostaglandin-syntesehæmmer vist sig at resultere i øget præ- og post-implantationstab og embryo-føtal dødelighed. Derudover er der indberettet øget forekomst af forskellige misdannelser, heriblandt kardiovaskulære, hos dyr, der har fået en prostaglandin-syntesehæmmer i den organogenetiske periode.

Fra og med 20. graviditetsuge kan brug af Naproxen "Accord" forårsage oligohydramnios som følge af føtal nyreinsufficiens. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er sædvanligvis reversibelt ved seponering. Derudover har der været indberetninger om ductus arteriosus konstriktion efter behandling i andet trimester, hvoraf de fleste forsvandt efter behandlingsophør. Naproxen må derfor ikke gives under graviditetens første og andet trimester, medmindre det er absolut nødvendigt.

Hvis naproxen bruges af kvinder, der forsøger at blive gravide, eller bruges i graviditetens første og andet trimester, skal dosis holdes så lav og behandlingsvarigheden så kort som muligt.

Antenatal monitorering for oligohydramnios og ductus arteriosus konstriktion skal overvejes efter eksponering for Naproxen "Accord" i flere dage fra 20. gestationsuge og frem.

Naproxen "Accord" skal seponeres, hvis der konstateres oligohydramnios eller ductus arteriosus konstriktion.

I løbet af graviditetens tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for:

* kardiopulmonær toksicitet (for tidlig konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension)
* renal dysfunktion (se ovenstående)

og ved graviditetens slutning kan moderen og det nyfødte barn udsættes for:

* mulig forlænget blødningstid som følge af en nedsat aggregationsevne for trombocytterne, hvilket kan forekomme selv ved meget lave doser
* hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan resultere i forsinket eller langvarig fødsel

Som følge heraf er naproxen kontraindiceret i graviditetens tredje trimester.

Naproxen må ikke anvendes post-partum, da det kan forsinke involution af livmoderen.

Amning

Små mængder naproxen passerer over i modermælken. Brug af Naproxen "Accord" under amning skal undgås som en sikkerhedsforanstaltning.

Fertilitet

Anvendelse af naproxen kan forringe fertiliteten og frarådes til kvinder, der måtte ønske at blive gravide. Hos kvinder, der har svært ved at blive gravide, eller som er under udredning for infertilitet, bør det overvejes at seponere naproxen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Nogle patienter kan opleve svimmelhed, vertigo, insomnia, døsighed, udmattelse og synsforstyrrelser eller depression ved brug af Naproxen "Accord". Hvis patienter oplever disse eller lignende bivirkninger, må de ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er hovedsageligt forbundet med naproxens farmakologiske virkning på prostaglandinsyntesen. Gastrointestinale bivirkninger, såsom dyspepsi, mavesmerter og kvalme, er de hyppigst indberettede bivirkninger.

Bivirkningerne er sammensat i overensstemmelse med MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er blevet benyttet:

Meget almindelig (>1/10), almindelig (>1/100 til <1/10), ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100), sjælden (>1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Trombocytopeni, granulocytopeni, leukopeni, aplastisk og hæmolytisk anæmi, agranulocytose |
| Metabolisme og ernæring | Sjælden | Hyperkaliæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig | Søvnbesvær, koncentrationsbesvær |
| Sjælden | Kognitive forstyrrelser, depression, mareridt, mindre angst, myalgi |
| Nervesystemet | Sjælden | Aseptisk meningitis |
| Øjne | Almindelig | Synsforstyrrelser |
| Øre og labyrint | Almindelig | Tinnitus |
| Ikke almindelig | Nedsat hørelse |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Væskeretention, palpitationer, ødem |
| Sjælden | Vaskulitis, kongestivt hjertesvigt, hypertension, lungeødem |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindelig | Astma, dyspnø |
| Sjælden | Eosinofil pneumonitis |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Dyspepsi, abdominalsmerter, kvalme, diarré, forstoppelse, halsbrand, stomatit |
| Ikke almindelig | Gastro intestinal blødning, mavesår, ulcerøs stomatitis, gastritis |
| Sjælden | Colitis, perforation, opkastning, melæna, esofagitis, pankreatit, hæmatemese, flatulens, forværring af ulcerøs kolit, forværring af Crohn’s sygdom |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Unormal leverfunktion |
| Sjælden | Toksisk hepatitis (i isolerede tilfælde dødelige) |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Unormal nyrefunktion |
| Sjælden | Hæmaturi |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Eksantem, huderosion |
| Ikke almindelig | Urticaria, lysfølsomhed heriblandt pseudoporfyri |
| Sjælden | Alvorlige mukokutane hudreaktioner såsom Stevens-Johnson syndrom, angioneurotisk ødem, erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse |
|  | Ikke kendt | Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4)fikseret lægemiddeludslæt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Døsighed, svimmelhed, hovedpine, tørst og svedtendens |
| Ikke almindelig | Hårtab, feber |
| Sjælden | Anafylaksi, krampeanfald, muskelsvaghed |

Ved tegn på pseudoporfyri skal behandlingen seponeres, og patienten overvåges.

Der er lejlighedsvist indberettet forhøjede levertal for non-steroide antiinflammatoriske lægemidler.

I sjældne tilfælde opstår der svære hudinfektioner og infektion i blødt væv i forbindelse med skoldkopper.

Der er ikke indberettet natriumretention i metaboliske undersøgelser, men det er muligt, at patienter med mistanke om eller verificeret hjertesvigt har større risiko, når de behandles med Naproxen "Accord".

Naproxen hæmmer trombocytaggregation og forlænger blødningstiden.

Gastroduodenal ulcus, perforering eller gastrointestinal blødning kan være dødelig, især hos ældre (se pkt. 4.4).

Kliniske studier og epidemiologiske data indikerer, at brug af visse NSAID'er (især ved høje doser og under langtidsbehandling) kan medføre en lille øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. hjerteinfarkt eller slagtilfælde, se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer:

Symptomer på overdosering kan omfatte forstyrrelser i centralnervesystemet, heriblandt hovedpine, halsbrand, svimmelhed eller ørhed, samt epigastriske smerter og abdominalt ubehag, dyspepsi, opkastning, forbigående ændring i leverfunktionen.

Der kan forekomme respirationsdepression og koma efter indtagelse af NSAID, men er sjældne.

I et tilfælde af overdosering af naproxen kan forbigående forlængelse af protrombintiden på grund af hypotrombinæmi have været på grund af selektiv hæmning af syntesen af K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer.

Enkelte patienter har oplevet anfald, men det forblev uklart, om disse var forårsaget af behandling med naproxen. Der kan også forekomme gastrointestinal blødning. Det vides ej heller hvilken dosis af lægemidlet ville være livstruende.

Behandling:

Patienter bør behandles symptomatisk efter behov. Der er ingen specifik antidot. Inden for en time efter indtagelse af en potentielt toksisk mængde, skal aktivt kul overvejes. Alternativt bør gastrisk skylning overvejes hos voksne inden for en time efter indtagelse af en potentielt livstruende overdosis.

Der skal sikres en god urinudskillelse.

Nyre- og leverfunktion skal overvåges nøje.

Patienter skal observeres i mindst fire timer efter indtagelse af potentielt toksiske mængder.

Hyppige eller længerevarende konvulsioner skal behandles med intravenøst diazepam.

Andre tiltag kan være indiceret af patientens kliniske tilstand.

Hæmodialyse nedsætter ikke naproxens plasmakoncentrationen på grund af den høje grad af proteinbinding. Hæmodialyse kan dog stadig være passende hos en patient med nyresvigt, som har taget naproxen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Non-steroide antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, ATC-kode: M01AE02.

Naproxen er et non-steroid anti-inflammatorisk lægemiddel (NSAID), der i de konventionelle dyrestudie inflammationsmodeller har vist sig at være effektive via prostaglandinsyntesehæmning. Hos mennesker reducerer naproxen inflammatorisk-relaterede smerter, hævelser og feber.

Naproxen hæmmer prostaglandinsyntetase (som andre NSAID'er). Som med andre NSAID'er er den nøjagtige mekanisme for dets antiinflammatoriske virkning ikke kendt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen fra mave-tarm-kanalen efter oral administration er praktisk taget fuldstændig, og foregår ret hurtigt. Efter oral administration nås maksimale plasmaniveauer efter 2 til 4 timer, afhængigt af indtagelse af mad. Naproxen er hovedsageligt til stede i blodet som uændret lægemiddel, i vid udstrækning bundet til plasmaproteiner. Equilibrium *steady state* opnås inden for 3 dage efter behandlingsstart med et dosisregimen to gange dagligt.

Fordeling

Naproxens proteinbinding ved normale doser er større end 99 %.

Kronisk alkoholisk leversygdom reducerer naproxens samlede plasmakoncentration, men koncentrationen af ubundet naproxen stiger. Hos ældre mennesker er naproxens ubundne plasmakoncentration øget, selvom den samlede plasmakoncentration er uændret.

Biotransformation

30 % af naproxen omdannes til 6-O-desmethylnaproxen i leveren.

Elimination

Med stigende dosis er urinudskillelsen hurtigere end forventet baseret på lineære processer. Plasmahalveringstiden er ca. 11-15 timer. Ca. 95 % af den administrerede dosis udskilles med urinen via glomerulær filtration, primært i form af naproxen, 6-O-desmethylnaproxen eller konjugerede former af de nævnte stoffer.

Farmakokinetik hos særlige populationer

*Nyreinsufficiens*

Da naproxen, dets metabolitter og konjugater primært udskilles af nyrerne, er der mulighed for, at naproxen-metabolitter kan akkumulere ved nyreinsufficiens. Elimination af naproxen er nedsat hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Naproxenholdige lægemidler frarådes til brug hos patienter med moderat til svær og svær nyreinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min).

*Pædiatrisk population*

Naproxens farmakokinetiske profil hos børn i alderen 5-16 år svarer til den, der er registreret hos voksne, selvom clearance sædvanligvis er højere hos dem. Farmakokinetiske undersøgelser af naproxen blev ikke udført hos pædiatriske patienter under 5 år.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

Naproxen blev administreret sammen med mad til Sprague-Dawley-rotter i 24 måneder i doser på 8, 16 og 24 mg/kg/dag. Naproxen var ikke karcinogent hos rotter.

Mutagenicitet

Der blev ikke set mutagenicitet i Salmonella typhimurium (5 cellelinjer), Sachharomyces cerevisisae (1 cellelinje) og muselymfomtest.

Fertilitet

Naproxen påvirkede ikke fertiliteten hos rotter, når det blev administreret oralt i doser på 30 mg/kg/dag til hanner og 20 mg/kg/dag til hunner.

Teratogenicitet

Naproxen var ikke teratogent, når det blev administreret oralt i doser på 20 mg/kg/dag under organogenese til rotter og kaniner.

Perinatal/postnatal reproduktion

Oral administration af naproxen til drægtige rotter i doser på 2, 10 og 20 mg/kg/dag i graviditetens tredje trimester resulterede i vanskelig fødsel. Disse er kendte virkninger af denne klasse af forbindelser og blev påvist hos drægtige rotter med acetylsalicylsyre og indometacin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Naproxen "Accord" 250 mg tabletter:

Klar PVC-aluminiumblister fås i pakningsstørrelser á 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Naproxen "Accord" 500 mg tabletter:

Klar PVC-aluminiumblister fås i pakningsstørrelser á 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

250 mg: 65161

500 mg: 65162

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. august 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. december 2024