

 3. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Naproxen "Evolan", tabletter**

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

32311

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Naproxen "Evolan”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 500 mg naproxen

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Lactosemonohydrat 34 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Kapselformet, bikonveks, gul tablet, 18 mm, præget på den ene side med "500" og på den anden side en delekærv. Tabletten kan deles i to lige doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Rheumatoid arthritis. Stills sygdom. Slidgigt. Spondylitis ankylopoietica. Dysmenorré uden organisk årsag. Akutte migræneanfald. Akutte smerter med mild til moderat intensitet.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Behandlingen skal påbegyndes med den lavest forventede effektive dosis, hvilket muliggør senere justering i forhold til respons på behandlingen og eventuelle bivirkninger. Under langvarig behandling vil en lav vedligeholdelsesdosis være at foretrække. Risiko for bivirkninger kan minimeres ved at bruge den lavest effektive dosis i den korteste tidsperiode, der ses nødvendig for at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.4).

*Reumatiske sygdomme og milde til moderate, akutte smerter.*

*Voksne: 250 - 500 mg morgen og aften, maksimalt 1000 mg dagligt.* Patienter med udtalt morgenstivhed og/eller smerter om natten skal tage 500 mg ved sengetid. For patienter på 1000 mg vedligeholdelsesdosis er den anbefalede dosis 500 mg om morgenen og det samme om aftenen. Nogle patienter kan dog tage 750 - 1000 mg én gang daglig. Ved en enkelt dosis på 1000 mg anbefales det, at denne indtages om aftenen.

*Akutte migræneanfald*

Først 750 mg, derefter 250 mg efter behov. Den maksimale, daglige dosis er 1250 mg. Det er vigtigt, at Naproxen "Evolan" tages ved det første tegn på migræneanfald.

*Dysmenoré*

250 - 500 mg efter behov indtil maksimalt 1250 mg dagligt. Begynd behandlingen ved de første tegn på menstruationssmerter.

Pædiatrisk population

Naproxen "Evolan" 500 mg tablet kan deles i to lige store doser, men en titrering til lavere doser end 250 mg er ikke mulig. Derfor bør Naproxen "Evolan" ikke anvendes til børn under 50 kg. For denne patientgruppe anbefales andre præparater. Børn over 50 kg kan gives voksendosis. Naproxen "Evolan" anbefales ikke til børn under 12 år, som oplever akutte smerter.

**Ældre**

En lavere dosis anbefales (se pkt. 4.4).

Naproxen ”Evolan” 500 mg tablet kan deles i to lige store doser, hvilket gør en dosis på 250 mg mulig. En titrering til lavere doser end 250 mg er ikke mulig.

Nedsat nyrefunktion

Naproxen bør administreres med den lavest effektive dosis til patienter med mildt nedsat nyrefunktion, og nyrefunktionen skal overvåges omhyggeligt. Hvis muligt bør naproxen ikke gives til patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og det er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

En Naproxen "Evolan" 500 mg tablet kan deles i to lige store doser, hvilket gør en dosis på 250 mg mulig. En titrering til lavere doser end 250 mg er ikke mulig.

Nedsat leverfunktion

Naproxen bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Hvis muligt bør naproxen ikke gives til patienter med svært nedsat leverfunktion, og det er kontraindiceret hos patienter med cirrhosis (se pkt. 4.3).

En Naproxen "Evolan" 500 mg tablet kan deles i to lige store doser, hvilket gør en dosis på 250 mg mulig. En titrering til lavere doser end 250 mg er ikke mulig.

Administration

Oral administration

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller nogen af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* For at forhindre en krydsreaktion må Naproxen "Evolan" ikke administreres til patienter, der har vist symptomer på astma, rhinitis eller urticaria ved indtagelse af acetylsalicylsyre eller andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).
* Lidelser med øget hæmoragisk tendens.
* Forhistorie med gastrointestinal blødning eller perforering relateret til tidligere NSAID-behandling
* Aktiv eller tidligere gentagen forekomst af peptisk mavesår/blødning (to eller flere forskellige episoder med påvist sårdannelse eller blødning).
* Levercirrhosis.
* Svært hjertesvigt
* Svær nyresygdom (glomerulus filtrering <30 ml/min.).
* Tredje trimester af graviditeten.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Samtidig anvendelse af Naproxen "Evolan" med andre NSAID’er, herunder selektive cyclooxygenase-2 (COX 2)-hæmmere bør undgås.

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 virkningerne på mave-tarmkanalen og hjerte/blodkar herunder).

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med astma, gastrointestinale lidelser, systemisk lupus erytematosus (SLE), hæmatologiske lidelser, koagulationsforstyrrelser eller inflammatoriske tarmsygdomme.

Ved behandling af patienter med mild til moderat hjertesvigt eller nyre-/leversygdom skal en eventuel væskeretention og nedsat nyrefunktion overvåges, især hvis de er i samtidig diuretikabehandling. Hvis muligt bør naproxen ikke gives til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion, eller svært nedsat leverfunktion. Der bør udvises forsigtighed ved behandling med naproxen hos patienter med betydelig dehydrering. Ligesom andre NSAID’er kan naproxen forårsage papillær nyrenekrose og andre patologiske nyreændringer. Der er også set nyretoksicitet hos patienter, hvor renale prostaglandiner har en kompenserende rolle i opretholdelsen af renal blodgennemstrømning. Hos disse patienter kan administration af NSAID'er forårsage en dosisafhængig reduktion af prostaglandinsyntese og sekundært reducere renal blodgennemstrømning, hvilket kan forårsage nedbrydning af nyrerne. Patienter med størst risiko for denne reaktion er patienter med nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, nedsat leverfunktion, patienter behandlet med diuretika og ACE-hæmmere samt ældre personer. Efter seponering af NSAID-behandling vender patienten normalt tilbage til den tilstand, der eksisterede, før behandlingen startede. Naproxen kan øge risikoen for nedsat nyrefunktion i forbindelse med behandling med ACE-hæmmere.

Ældre patienter har øget risiko for bivirkninger ved behandling med NSAID'er, såsom gastrointestinal blødning og perforering, der kan være dødelig. Et studie tyder på, at mængden af fri naproxen i serum stiger hos ældre mennesker, selv når den samlede serumkoncentration er uændret. Konsekvenserne (gastrointestinal blødning og/eller perforering) bliver ofte mere alvorlige og kan forekomme når som helst under behandlingen uden advarselstegn og uden forhistorie af sådanne lidelser. Der er også større sandsynlighed for, at ældre patienter har nedsat nyre-, hjerte- eller leverfunktion.

Der er indrapporteret gastrointestinal blødning, sårdannelse og perforation, som kan være dødelig, med alle mulige NSAID'er. Dette er forekommet uanset behandlingsvarighed med eller uden advarselstegn eller nogen sygehistorie med svære, gastrointestinale hændelser.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sårdannelse eller perforation er højere ved forhøjede doser af NSAID'er hos patienter med mavesår, især når dette kompliceres af blødning eller perforering, samt hos ældre patienter (se kontraindikationer, pkt. 4.3). Patienter med identificerede risikofaktorer bør påbegynde behandlingen ved den lavest mulige dosis.

Behandling med slimhindebeskyttende præparater (f.eks. misoprostol- eller protonpumpe-hæmmere) bør overvejes for disse patienter såvel som for patienter behandlet med lavdosis acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, der kan øge risikoen for utilsigtede gastrointestinale bivirkninger (se nedenfor og pkt. 4.5).

Patienter, især de ældre, med en forhistorie af utilsigtede gastrointestinale virkninger bør rådes til at være opmærksomme på usædvanlige mavesymptomer (især gastrointestinale blødninger), og særligt i begyndelsen af behandlingen, og kontakte sundhedspersonale, hvis den slags skulle opstå.

Forsigtighed er nødvendig hos patienter, der samtidig behandles med lægemidler, som kan øge risikoen for sårdannelse eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia f.eks. warfarin, selektive serotoninoptagelseshæmmere eller præparater, der modvirker blodpladeaggregering, såsom acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis der opstår gastrointestinal blødning eller sårdannelse hos patienter, der får naproxen, bør behandlingen afbrydes.

NSAID'er bør anvendes med forsigtighed hos patienter med gastrointestinale sygdomme (f.eks. Colitis ulcerosa og Crohns sygdom), da disse lidelser vil kunne forværres (se pkt. 4.8).

I mangel af yderligere klinisk dokumentation, anbefales Naproxen "Evolan" ikke til børn under 5 år.

Der er mulighed for, at naproxen kan nedsætte fertiliteten (midlertidigt og under regelmæssig brug), og anbefales derfor ikke til kvinder, der ønsker at blive gravide. Man bør overveje seponering af naproxen hos kvinder, der oplever problemer med at blive gravide, eller som er i gang med fertilitetsundersøgelser.

Naproxen kan påvirke test for 17-ketogene steroider og 5-HIAA i urinen og bør midlertidigt afbrydes 48 timer før prøvetagning.

Alvorlige hudreaktioner, hvoraf nogle kan være dødelige, herunder eksfolierende dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapporteret som meget sjældne i forbindelse med brugen af NSAID'er (se pkt. 4.8). Risikoen for denne type reaktioner øges i begyndelsen af behandlingen. I de fleste tilfælde er reaktionen startet i løbet af den første behandlingsmåned. Naproxen-behandlingen bør seponeres med de første symptomer på hududslæt, slimhindelæsioner eller andre tegn på overfølsomhed. Hvis patienten har udviklet SJS, eller TEN eller DRESS ved brug af Naproxen Evolan, må behandling med Naproxen Evolanikke genoptages og skal permanent seponeres.

I sjældne tilfælde kan alvorlige hud- og bløddelsinfektioner stamme fra skoldkopper. Indtil videre kan det ikke udelukkes, at NSAID'er spiller en medvirkende rolle i forværringen af sådanne infektioner. Det anbefales derfor, at Naproxen "Evolan" ikke anvendes til patienter med skoldkopper.

Tilstrækkelig overvågning og information er påkrævet hos patienter med en sygehistorie med forhøjet blodtryk og/eller mild til moderat hjertesvigt, da der har været indberettet væskeretention og ødem i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at anvendelse af coxib’er og visse NSAID'er (især ved høje doser og ved langvarig behandling) kan være forbundet med en mindre øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. hjerteinfarkt eller slagtilfælde). Data tyder på, at naproxen (1000 mg daglig) har en lavere risiko end beskrevet ovenfor, skønt en mindre risiko ikke kan udelukkes.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med en sygehistorie med ikke-kontrolleret hypertension, hjertesvigt, diagnosticeret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom ved behandling med naproxen. Lignende overvejelser bør tages forud for start på langvarig behandling hos patienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus samt rygning).

Patienter med en af følgende sjældne, arvelige lidelser bør ikke anvende dette lægemiddel: galactoseintolerans, total laktasemangel eller glucose/galactose malabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

*Følgende kombinationer bør undgås sammen med Naproxen "Evolan":*

*Warfarin*

NSAID'er hæmmer trombocytaggregation og beskadiger slimhinden i mave-tarmkanalen, hvilket vil øge risikoen for gastrointestinal blødning hos patienter, der tager antikoagulantia. Nylige epidemiologiske studier tyder på, at risikoen for blødende gastrointestinale sår er særlig høj ved samtidig brug af warfarin. Derfor bør samtidig brug undgås. Det er for nylig påvist, at denne interaktion også kan have en metabolisk komponent, idet NSAID'er og warfarin metaboliseres af det samme enzym, CYP2C9. NSAID’er hæmmer metabolismen af antikoagulantia *in vitro.* Interaktionsmuligheden er størst for phenylbutazon efterfulgt af diclofenac og ibuprofen. Andre lægemidler er ikke undersøgt (se pkt. 4.4).

*Methotrexat, høj dosis*

Organiske syrer, såsom NSAID'er, kan reducere clearance af methotrexat som følge af, at tubulær sekretion af methotrexat hæmmes, og nogen metabolisk interaktion. Ved methotrexat-behandling i høj dosis, bør derfor aldrig ordineres sammen med NSAID’er.

*Ticlopidin*

NSAID'er bør ikke kombineres med ticlopidin på grund af additiv hæmning af trombocyt-funktionen.

*NSAID’er og ASA*

Naproxen i kombination med andre NSAID'er anbefales ikke af hensyn til den øgede kumulative risiko for alvorlige NSAID-relaterede bivirkninger.

*Følgende kombinationer af Naproxen "Evolan" kan kræve dosisjustering eller ekstra overvågning af patienten:*

*Methotrexat, lav dosis*

Der bør udvises forsigtighed, hvis både en NSAID og methotrexat indtages indenfor 24 timer, da plasmaniveauet af methotrexat kan stige og forårsage toksicitet. Risikoen for mulig interaktion mellem NSAID og methotrexat skal derfor tages i betragtning, selv ved lave doser af methotrexat. Patienter med nedsat nyrefunktion kan være i risikogruppen for en sådan interaktion. Nyrefunktionen skal derfor overvåges under en kombinations­behandling.

*Litium*

Naproxen nedsætter renal clearance af litium. Dette medfører op til 40 % stigning i litiumkoncentrationen i serum. På grund af litiums meget lave terapeutiske indeks bør kombinationen af litium og NSAID'er undgås, medmindre der kan sikres regelmæssig overvågning af serum litium, og dosen af litium kan reduceres.

*Cyclosporin*

Risikoen for nefrotoksisk virkning forårsaget af ciclosporin stiger ved samtidig administration af visse NSAID'er på grund af nedsat syntese af prostacyclin i nyrerne. Nyrefunktionen skal derfor overvåges omhyggeligt under samtidig behandling.

*Probenecid*

Probenecid forlænger halveringstiden for naproxen.

*Tacrolimus*

Samtidig administration af NSAID'er med tacrolimus kan øge risikoen for nefrotoksicitet på grund af nedsat syntese af prostacyclin i nyrerne. Nyrefunktionen skal derfor overvåges omhyggeligt under samtidig behandling.

NSAID'er kan reducere effekten af diuretika og antihypertensive lægemidler.

*Loop diuretika, thiazider*

NSAID'er (propionsyrederivater) har vist sig at modvirke den diuretiske virkning af furosemid og bumetanid (loop diuretika) muligvis ved hæmning af prostaglandinsyntese. NSAID'er kan også reducere den antihypertensive virkning af thiazidderivater. Diuretika kan øge nefrotoksiciteten forårsaget af NSAID'er.

*Betablokkere*

NSAID'er modvirker den antihypertensive effekt af betablokkere. Det er dog hovedsageligt indometacin, der er blevet undersøgt.

*ACE-hæmmere og angiotensin II-antagonister*

Der består en forhøjet risiko for normalt reversibel akut nyresvigt hos patienter med nedsat nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter og/eller ældre personer), når ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister kombineres med NSAID'er, herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere. Kombinationen skal derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion, især hos de ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydratiserede, og overvågning af nyrefunktionen bør overvejes efter påbegyndelse af samtidig behandling og med jævne mellemrum under behandlingen (se pkt. 4.4)

*Kortikosteroider*

Samtidig behandling øger risikoen for gastrointestinal sårdannelse eller blødning (se pkt. 4.4).

*Aggregeringshæmmere, blodplader*

Samtidig behandling øger risikoen for gastrointestinal sårdannelse eller blødning (se pkt. 4.4).

Clopidogrel

Forsøg har vist, at clopidrogrel øger naproxen-induceret gastrointestinalt blodtab (se pkt. 4.4). Dette gælder sandsynligvis for alle NSAID’er.

*Selektive serotonin-genoptagelseshæmmer (SSRI)*

Både SSRI'er og NSAID'er udgør en øget risiko for blødning, f.eks. i mave-tarmkanalen. Denne risiko stiger ved en kombinationsbehandling. Mekanismen kan være forbundet med en nedsat optagelse af serotonin i trombocytterne.

*Den kliniske signifikans af følgende kombination med Naproxen "Evolan" er endnu ikke fastlagt:*

Antacida, cholestyramin eller mad kan forsinke absorptionen af naproxen uden at nedsætte den absorberede mængde.

*Acetylsalicylsyre*

Kliniske farmakodynamiske data tyder på, at samtidig brug af naproxen i flere sammenhængende dage kan hæmme effekten af acetylsalicylsyre på blodpladeaktiviteten 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.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan påvirke graviditeten og/eller fosterudviklingen i negativ retning. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for abort og hjertesvigt efter brug af prostaglandinsyntese-hæmmere i de tidlige stadier af graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser er blevet øget fra under 1 % til ca. 1,5 %. Det formodes, at risikoen stiger med dosisstørrelse og varighed af behandlingen. Indgivelse af prostaglandinsyntese-hæmmere hos dyr resulterede i et øget tab før og efter implantation og embryo-føtal dødelighed. Derudover har der været indberettet en øget forekomst af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære, hos dyr, der fik en prostaglandinsyntese-hæmmer i løbet af organogenese. Fra og med 20. graviditetsuge kan brug af Naproxen "Evolan" forårsage oligohydramnion som følge af nedsat nyrefunktion hos fosteret. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er normalt reversibelt ved seponering. Derudover, har der været rapporter om ductus arteriosus konstriktion efter behandling i andet trimester, hvoraf de fleste forsvandt efter behandlingsophør. Derfor, bør Naproxen "Evolan" ikke gives under graviditetens første og andet trimester, medmindre det er absolut nødvendigt. Hvis Naproxen "Evolan" anvendes af kvinder, der planlægger at blive gravide eller er i det første eller andet trimester af graviditeten, skal dosis være så lav som mulig, og behandlingsperioden så kort som muligt. Antenatal overvågning for oligohydramnion og ductus asteriosus konstriktion bør overvejes efter eksponering for Naproxen "Evolan" i flere dage fra 20. gestationuge og frem. Naproxen "Evolan" bør seponeres, hvis der konstateres oligohydramion eller ductus asteriosus konstriktion.

I tredje trimester af graviditeten kan alle prostaglandinsyntese-hæmmere udsætte fosteret for:

* Kardiopulmonal toksicitet (for tidlig konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension).
* Nedsat nyrefunktion, som kan udvikle sig til nyresvigt med oligohydramnion (se ovenfor).

Og i slutningen af graviditeten udsætte moderen og den nyfødte for:

* Langvarige blødninger.
* Hindring af livmoderens sammentrækning, hvilket resulterer i en forsinket eller langvarig fødsel.

Ud fra ovenstående er Naproxen "Evolan" derfor kontraindiceret i graviditetens tredje trimester.

*Amning*

Naproxen udskilles i modermælken, men risikoen for at påvirke spædbarnet ved terapeutiske doser anses for usandsynlig.

*Fertilitet*

Anvendelse af naproxen kan som alle lægemidler, der hæmmer cyclooxygenase/ prostaglandinsyntese, forringe fertiliteten og anbefales ikke til kvinder, der måtte ønske at blive gravide. For kvinder, der har svært ved at blive gravide, eller er i gang med fertilitetsundersøgelser, bør det overvejes at seponere Naproxen "Evolan" (se pkt. 4.4)

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

Ikke mærkning.

Under behandling med naproxen kan der forekomme bivirkninger såsom synsforstyrrelser og svimmelhed. Dette bør tages i betragtning, hvor der kræves skærpet opmærksomhed, f.eks. ved betjening af motorkøretøjer.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er hovedsageligt knyttet til den farmakologiske virkning af naproxen på prostaglandinsyntesen. Utilsigtede gastrointestinale virkninger såsom dyspepsi, mavesmerter og kvalme er de hyppigst rapporterede bivirkninger.

Bivirkningerne er udarbejdet i henhold til MedDRA-organklasse og hyppighed. Der er brugt følgende frekvenskategorier:

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), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Trombocytopeni, granulocytopeni, leukopeni, aplastisk og hæmolytisk anæmi, agranulocytose  |
| Metabolisme  | Sjælden | Hyperkaliæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig | Vanskeligheder med at falde i søvn, vanskeligheder med at koncentrere sig |
| Sjælden | Kognitive forstyrrelser, depression, mareridt, lettere ængstelse, myalgi  |
| Forstyrrelser i det centrale og perifere nervesystem | Sjælden | Aseptisk meningitis  |
| Øjne | Almindelig | Visuelle forstyrrelser |
| Øre og labyrint | Almindelig | Tinnitus |
| Ikke almindelig | Nedsat hørelse |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Væskeretention, hjertebanken, ødem  |
|  | Sjælden | Vaskulitis, kongestiv hjertesvigt, hypertension, lungeødem  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Ikke almindelig | Astma, dyspnø  |
| Sjælden | Eosinofil pneumonitis  |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Dyspepsi, mavesmerter, kvalme, diarré, forstoppelse, halsbrand, stomatitis  |
|  | Ikke almindelig | Gastrointestinal blødning, mavesår, ulcerøs stomatitis, gastritis  |
|  | Sjælden | Colitis, perforering, opkastning, melaena, esophagitis, pancreatitis, hæmatese, flatulens, forværring af colitis ulcerosa, forværring af Crohns sygdom  |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Unormal leverfunktion |
|  | Sjælden | Toksisk hepatitis (i isolerede tilfælde dødelig)  |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Unormal nyrefunktion |
|  | Sjælden | Hæmaturi  |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Eksantem, huderosion  |
|  | Ikke almindelig | Urticaria, lysoverfølsomhed, inklusive pseudoporfyri  |
|  | Sjælden | Svære slimhindereaktioner såsom Stevens-Johnsons 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 svedafsondring |
| Ikke almindelig | Hårtab, feber |
| Sjælden | Anafylaksi, krampeanfald, muskelsvaghed  |

Ved tegn på pseudoporphyria skal behandlingen afbrydes, og patienten overvåges.

Forhøjede testresultater af leverfunktionen er lejlighedsvis blevet rapporteret for non-steroide antiinflammatoriske lægemidler.
I sjældne tilfælde kan alvorlige hud- og bløddelsinfektioner forekomme i forbindelse med skoldkopper.

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

Naproxen hæmmer trombocytaggregation og forlænger blødningstiden.

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

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at anvendelse af NSAID'er (især ved høje doser og ved langvarig behandling) kan være forbundet med en mindre 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

**4.9 Overdosering**

*Toksicitet:* 1 g til en 7-årig medførte ingen symptomer. 12,5 g og 25 g resulterede i moderat forgiftning hos voksne, der fik gastrisk skylning. Nogle voksne har dog udviklet nyreproblemer efter 3,75 - 5 g, mens en enkelt voksen udviklede moderat forgiftning efter 6,25 g. Desuden forårsagede 12,5 g hos en voksen alvorlig forgiftning.

*Symptomer:* Kvalme, opkastning, mavesmerter. Hovedpine, svimmelhed, sløvhed, tinnitus. Takykardi, hjertebanken. Ved høje doser, desorientering, hyperkinesi, aggressivitet, mulige krampeanfald. Nyresygdomme, metabolisk acidose. Hypoprothrombinæmi, muligvis hypokaliæmi, leukocytose.

*Behandling:* Hvis forsvarligt, gastrisk skylning, trækul. Antacida efter behov. Korrektion af syre-base og elektrolyt-ubalance. Sørg for god diurese. I tilfælde af krampeanfald bør der gives diazepam. Brug almindelig symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler, NSAID.

ATC-kode: M 01 AE 02

Naproxen "Evolan" tilhører gruppen af non-steroide antiinflammatoriske/antireumatiske lægemidler (NSAID). Naproxen er et propionsyrederivat med det kemiske navn (S) -2- (6-methoxy-2-naphthyl) propionsyre. Naproxen har også smertestillende og antipyretiske egenskaber.

Naproxen hæmmer prostaglandinsyntese. Naproxen påvirker hyperkontraktilitet i livmoderen og reducerer forhøjet basal stramning i forbindelse med dysmenoré. Naproxen forlænger blødningstiden og hæmmer blodpladeaggregering.

Naproxen hæmmer renal prostacyclinsyntese. Denne effekt har ingen væsentlig betydning hos patienter med normal nyrefunktion. Hos patienter med kronisk nyreinsufficiens, hjerteinsufficiens eller leverinsufficiens såvel som hos patienter med ændringer i plasmavolumen, kan den hæmmede prostacyclinsyntese føre til akut nyreinsufficiens, væskeretention og hjertesvigt. Se pkt. 4.3 og pkt. 4.4.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Naproxen absorberes hurtigt og fuldstændigt uanset farmaceutisk form.

Den maksimale plasmakoncentration nås efter ca. 2 timer. Steady state nås efter 4 - 5 doser. Absorptionen påvirkes ikke af samtidig indtagelse af antacide fødevarer.

Fordeling og metabolisme

Over 99 % er bundet til serumalbumin ved terapeutisk dosis. Distributionsvolumen er lille, ca. 0,1 l/kg legemsvægt. Cirka 30 % af naproxen metaboliseres i 6-O-desmethylnaproxen, som ikke er farmakologisk aktiv.

Elimination

Plasmahalveringstiden er 10 - 17 timer. Naproxen udskilles hovedsageligt via urinen og kun i små mængder (1-2 %) i fæces. Hovedsageligt findes intakt naproxen i blodet hos mennesker.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker baseret på konventionelle dyreforsøg med genotoksicitet, kræftfremkaldende egenskaber, embryo-føtal toksicitet og fertilitet ud over det, der er angivet i produktresuméet.

Naproxen-syre er blevet undersøgt *in vitro* og *in vivo* for mutagenicitet, men der blev ikke observeret nogen relevant evidens for et mutagent potentiale. Der er ikke observeret kræftfremkaldende effekt fra naproxen i forsøg med rotter.

Naproxen (20 mg/kg/dag) viste ingen teratogene virkninger i forsøg med rotter eller kaniner.

De vigtigste fund i dyreforsøg ved høje, orale, gentagne doser, var gastrointestinal irritation og nyreskader, som begge er blevet tilskrevet hæmning af prostaglandinsyntesen. Oral administration i peri- og postnatale forsøg med naproxen (2, 10 og 20 mg/kg/dag.) givet til drægtige rotter i tredje trimester af graviditeten resulterede i vanskelige fødsler. Denne effekt er velkendt ved denne klasse præparater.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxypropylcellulose

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumtrisilicat

Croscarmellosenatrium

Kolloid vandfri silica

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Jernoxid gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Al/PVC-blisters indeholdende:

*250 mg:* 10, 20, 30, 40, 50, 100, 105, 200, 300, 400 og 500 tabletter.

*500 mg:* 10, 20, 30, 40, 50, 100, 105, 120, 200, 300, 400 og 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Evolan Pharma AB

Box 120

182 12 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 65436

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. maj 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. december 2024