

 14. juni 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Naproxen ”Mashal”, tabletter (Mashal Healthcare)**

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

 30120

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Naproxen ”Mashal”

**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 Naproxen ”Mashal” 250 mg tablet indeholder 60,83 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Hver Naproxen ”Mashal” 500 mg tablet indeholder 121,66 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter. (Mashal Healthcare)

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

***Voksne:***

Behandling af reumatoid arthritis, osteoarthrose (degenerativ arthritis), ankyloserende spondylitis, akut urinsyregigt, akutte lidelser i bevægeapparatet og dysmenoré.

***Børn:***

Juvenil reumatoid arthritis

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

***Dosering***

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende den laveste virksomme dosis i så kort tid som muligt til at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.4).

***Voksne***

***Reumatoid arthritis, osteoarthritis og ankyloserende spondylitis***

500 mg til 1g, fordelt på 2 doser med 12 timersmellemrum eller alternativt som en enkelt administration. I følgende tilfælde anbefales en støddosis på 750 mg eller 1 g pr. dag i den akutte fase:

1. Hos patienter med svære natlige smerter eller morgenstivhed.
2. Hos patienter, der skifter til naproxen fra en høj dosis af et andet antireumatikum.
3. Ved osteoarthrose, hvor smerter er det dominerende symptom.

***Akut urinsyregigt***

Initialdosis er 750 mg, 8 timer senere 500 mg og derefter 250 mg hver 8. time, indtil den akutte fase er ovre.

***Akutte lidelser i bevægeapparatet og dysmenoré***

Initialdosis er 500 mg efterfulgt af 250 mg med 6-8 timers mellemrum efter behov med en maksimal daglig dosis på 1250 mg efter den første dag.

***Ældre personer***

Studier tyder på, at selv om den totale plasmakoncentration af naproxen er uændret, så er andelen af ubundet naproxen i plasma øget hos ældre mennesker. Betydningen af dette fund for naproxen er ikke afklaret. Som med andre lægemidler til ældre patienter er det vigtigt at anvende den laveste virksomme dosis og i så kort tid som muligt, eftersom ældre mennesker er mere tilbøjelige til at få bivirkninger. Under NSAID-behandling bør patienten overvåges regelmæssigt for blødning i mave-tarm-kanalen. For virkning af nedsat elimination hos ældre mennesker henvises til pkt. 4.4.

***Pædiatrisk population (over 5 år, over 25 kg legemsvægt)***

*Juvenil reumatoid arthritis:* 10 mg/kg/dag fordelt på 2 doser med 12 timers mellemrum. Naproxen anbefales ikke til brug ved nogen anden indikation til børn under 16 år.

***Nedsat nyre-/leverfunktion***

Der bør overvejes en lavere dosis til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Naproxen er kontraindiceret hos patienter med en kreatininclearance på mindre end 30 ml/minut ved *baseline*, fordi der er set ophobning af naproxenmetabolitter hos patienter med alvorligt nyresvigt eller hos patienter i dialyse (se pkt. 4.3).

Behandlingen bør revurderes med jævne mellemrum og afbrydes, hvis der ikke ses fordele, eller der opstår intolerance.

***Administration***

Til oral anvendelse.

Skal helst tages sammen med eller efter indtagelse af mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Aktivt eller tilbagevendende gastrointestinalt ulcus eller gastrointestinal blødning (dvs. to eller flere særskilte episoder af diagnosticeret ulcus eller blødning). Gastrointestinal blødning eller perforation i anamnesen i forbindelse med NSAID-behandling.

Overfølsomhed over for naproxen, naproxennatrium eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Da der er risiko for krydsreaktioner, må naproxen ikke administreres til patienter, hvor acetylsalicylsyre eller andre non-steroide antiinflammatoriske/analgetiske lægemider inducerer astma, rhinitis, næsepolypper eller urticaria. Disse reaktioner kan potentielt være fatale. Der er rapporteret om alvorlige anafylaktiske reaktioner over for naproxen hos disse patienter.

* Alvorlig nyreinsufficiens.
* Alvorligt hjertesvigt.
* Alvorligt leversvigt.

 Naproxen er kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis, der er nødvendig til at kontrollere symptomerne, i så kort tid som muligt (se pkt. 4.2 og nedenfor). Naproxen bør administreres under nøje medicinsk overvågning til patienter med gastrointestinale lidelser i anamnesen og til patienter med koagulationsforstyrrelser, samt til de patienter, der er i langtidsbehandling med NSAID’er.

Bronkospasmer kan fremskyndes hos patienter, der lider af eller har en anamnese med bronkial astma eller allergisk sygdom.

Som med andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler kan der forekomme stigninger i en eller flere leverfunktionsundersøgelser. Hepatiske abnormiteter kan være resultatet af overfølsomhed snarere end af direkte toksicitet. Alvorlige hepatiske reaktioner, herunder gulsot og hepatitis (nogle tilfælde af hepatitis var fatale) er rapporteret med dette lægemiddel, som det er for andre antiinflammatoriske lægemidler. Der er rapporteret krydsallergi.

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).

Naproxen reducerer trombocytaggregationen og forlænger blødningstiden.

 Patienter, der anvender antikoagulantia, skal overvåges nøje under brug af naproxen.

Patienter, der anvender coumarinderivater eller heparin i tillæg til naproxen, har en øget risiko for blødninger. Hos sådanne patienter skal fordelene nøje afvejes mod risiciene. Under alle omstændigheder frarådes samtidig brug af naproxen og en høj dosis af heparin (eller derivater heraf).

Der kan forekomme alvorlige gastrointestinale bivirkninger hos patienter, der bruger lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen. Risikoen for forekomst af gastrointestinale sår eller blødninger ved brug af naproxen stiger i takt med behandlingsvarighed og dosis. Denne risiko er ikke begrænset til en bestemt patientpopulation, men ældre patienter og svækkede patienter har en nedsat tolerance for gastrointestinale sår eller blødninger end andre. De mest fatale gastrointestinale bivirkninger, der blev tilskrevet lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, opstod hos denne population.

Sensitive patienter kan opleve overfølsomhedsreaktioner.

Anafylaktiske (anafylaktoide) reaktioner kan forekomme hos patienter med og uden overfølsomhed i anamnesen eller hos patienter, der ikke tidligere har været eksponerede for acetylsalicylsyre, naproxen (natrium) og andre NSAID'er. De kan forekomme hos patienter med angioødem, bronkospastisk reaktivitet (f.eks. astma) og rinitis og med næsepolypper i anamnesen. Anafylaktoide reaktioner kan, ligesom anafylaksi, få en dødelig udgang.

Der er rapporteret om lette perifere ødemer hos nogle få patienter.

Der er ikke observeret natriumretention i metaboliske studier, men det kan ikke udelukkes, at visse patienter med (formodentlig) unormal hjertefunktion har en større risiko for at udvikle denne bivirkning.

Påvirkning af nyrer.

Der har været rapporter om nedsat nyrefunktion, nyresvigt, akut interstitiel nefritis, hæmaturi, proteinuri, renal papillær nekrose og af og til nefrotisk syndrom i forbindelse med naproxen.

Naproxen skal administreres med yderste forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, især hvis det drejer sig om en langtidsbehandling. Det skal også sikres, at patienten har en tilstrækkelig diurese.

 I tilfælde af nedsat renal perfusion anbefales det at monitorere nyrefunktionen før og under behandlingen med naproxen. Alvorlig nyreinsufficiens er kontraindiceret, se pkt. 4.3.

 Nyresvigt i forbindelse med nedsat prostaglandinproduktion.

 Administration af et NSAID kan forårsage en dosisafhængig reduktion i prostaglandinannelse og kan udløse nyresvigt. Den patientgruppe med størst risiko for denne reaktion er patienter med nedsat nyrefunktion, nedsat hjertefunktion, leverdysfunktion, patienter der tager diuretika, angiotensinkonverterende enzymhæmmere og angiotensin-II-receptorantagonister, samt ældre personer. Nyrefunktionen skal monitoreres hos disse patienter (se også pkt. 4.3).

Der skal også udvises forsigtighed hos patienter med leverinsufficiens.

Forsigtighed anbefales, når der administreres høje doser naproxen til ældre patienter, da der er tegn på, at mængden af ikke-proteinbundet naproxen øges hos disse patienter.

Naproxen har en antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk virkning og kan derfor maskere visse symptomer på infektion.

I sjældne tilfælde er der indberettet okulære abnormiteter (se pkt. 4.8) hos patienter, der bruger NSAID, herunder naproxen, selv om der ikke kunne påvises en årsagssammenhæng. Hvis der opstår synsforstyrrelser hos patienter i behandling med naproxen, bør de få foretaget en oftalmologisk undersøgelse.

Hvis huden bliver skrøbelig, eller der opstår blæredannelse eller andre symptomer, som tyder på pseudoporfyri, skal behandlingen stoppes og patienten monitoreres nøje.

Når naproxen helt eller delvist erstatter et kortikosteroid, skal de sædvanlige forholdsregler for seponering af behandling med et kortikosteroid anvendes.

Administration af naproxen frarådes til patienter i alderen under seks år.

*Kardiovaskulære og cerebrovaskulære virkninger*

Patienter med hypertension og/eller en let eller moderat form for kongestiv hjertesvigt i anamnesen skal nøje overvåges og rådgives, da der er rapporteret om væskeophobning og ødemdannelse i forbindelse med en behandling med NSAID.

Information fra kliniske studier og epidemiologiske data tyder på, at brugen af nogle NSAID'er (især i høje doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en let øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde). Epidemiologiske studier tyder på, at naproxen i lave doser (1 g pr. dag) kan være forbundet med en lavere risiko, men en vis risiko kan ikke udelukkes.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestivt hjertesvigt, diagnosticeret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom bør kun behandles med naproxen efter nøje overvejelse. Tilsvarende overvejelser bør foretages før indledning af længerevarende behandling af patienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus og rygning).

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase Deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Samtidig brug af naproxen og andre NSAID'er, herunder selektive COX-2-hæmmere, bør undgås.

*Ældre patienter:* Ældre patienter oplever oftere bivirkninger ved NSAID'er, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være fatalt (se pkt. 4.2).

*Gastrointestinal blødning, ulceration og perforation:* Der er rapporteret om gastrointestinal blødning, ulceration og perforation, som kan være fatal, ved brug af alle NSAID'er under behandlingen. Disse bivirkninger kan opstå på ethvert tidspunkt under behandlingen og med eller uden advarselssymptomer eller fortilfælde af alvorlige gastrointestinale bivirkninger.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration og perforation er større med højere doser, fortilfælde af ulceration, især hvis der var komplikationer med blødning og perforation (se pkt. 4.3), og hos ældre patienter. Disse patienter bør starte behandlingen med den laveste mulige dosis. Kombinationsbehandling med beskyttende produkter (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter samt til patienter, som samtidig har behov for lave doser af acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, der sandsynligvis øger den gastrointestinale risiko (se pkt. 4.5).

Patienter, der tidligere har haft problemer med gastrointestinal toksicitet, især ældre patienter, bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (især blødning), især i starten af behandlingen. Forsigtighed er nødvendig hos patienter, der samtidig er i behandling med lægemidler, som kan øge risikoen for ulceration eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere og lægemidler, der modvirker trombocytaggregation, såsom acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis der opstår gastrointestinal blødning eller ulceration hos patienter, som får naproxen, skal behandlingen seponeres.

NSAID'er bør anvendes med forsigtighed til patienter med gastrointestinale sygdomme i anamnesen (colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da disse lidelser kan forværres (se pkt. 4.8).

Da væskeretention og ødemer er rapporteret i forbindelse med behandling med NSAID'er, bør der udvises særlig forsigtighed hos patienter med hypertension og/eller hjertesvigt.

Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner, heraf visse fatale, inklusive eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse i forbindelse med brug af NSAID'er (se pkt. 4.8). Patienternes risiko for disse reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingsforløbet: Reaktionen forekommer i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen. Behandlingen med naproxen bør seponeres ved de første tegn på udslæt, mukosale læsioner eller andre tegn på overfølsomhed.

Brugen af naproxen kan svække fertiliteten hos kvinder og anbefales ikke til kvinder, der forsøger at blive gravide. Hos kvinder, der har vanskeligt ved at blive gravide, eller som undersøges for infertilitet, bør seponering af naproxen overvejes.

I sjældne tilfælde kan varicella være årsag til alvorlige infektiøse komplikationer i hud og bløddele. På nuværende tidspunkt kan det ikke udelukkes, at NSAID'er kan medvirke til at forværre disse infektioner. Det tilrådes derfor at undgå brug af naproxen i tilfælde af varicella.

Langvarig brug af smertestillende lægemidler mod hovedpine kan forværre den eksisterende hovedpine. Hvis denne situation opstår eller mistænkes, skal en læge konsulteres og behandlingen seponeres. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) overdreven brug af lægemidler.

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

**Følgende kombinationer skal undgås med naproxen**

*Antikoagulantia*

Det anses for ikke at være sikkert at tage NSAID'er i kombination med antikoagulantia såsom warfarin eller heparin, medmindre det sker under direkte medicinsk overvågning, da NSAID'er kan øge virkningen af antikoagulantia (se pkt. 4.4).

*Methotrexat*

Der skal udvises forsigtighed, når methotrexat gives samtidig, fordi methotrexats tokisicitet kan forøges. Det er rapporteret, at visse non-steroide antiinflammatoriske lægemidler, bl.a. naproxen, i en dyremodel reducerer den tubulære sekretion af methotrexat.

*Ticlopidin*

NSAID’er må ikke kombineres med ticlopidin på grund af den yderligere hæmning af trombocytfunktionen.

*NSAID’er og acetylsalicylsyre*

Andre analgetika, herunder cyclooxygenase-2 selektive hæmmere: Undgå samtidig brug af to eller flere NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre), da det kan øge risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.4).

*Mifepriston*

NSAID'er bør ikke anvendes 8-12 dage efter administration af mifepriston, da NSAID'er kan nedsætte mifepristons virkninger.

***Følgende kombinationer med naproxen kan kræve dosisjustering eller specifik monitorering af patienten:***

*Lithium*

Naproxen nedsætter den renale udskillelse af lithium. Det kan forårsage, at lithiumkoncentrationerne i serum stiger med op til 40 %. Pga. lithiums meget lave terapeutiske indeks skal kombinationen af lithium og NSAID’er undgås, medmindre hyppig monitorering af lithiumkoncentrationen i serum kan implementeres, og en eventuel reduktion af lithiumdosis kan udføres.

*Ciclosporin*

Ligesom med alle andre NSAID'er bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af ciclosporin på grund af den øgede risiko for nefrotoksicitet.

*Probenecid*

Ved samtidig behandling med probenecid øges plasmakoncentrationen af naproxen, og plasmahalveringstiden stiger signifikant.

*Diuretika og andre antihypertensiva*

Forsigtighed tilrådes, når naproxen administreres sammen med diuretika, da der kan være en nedsat vanddrivende virkning. Det er rapporteret, at furosemids natriuretiske virkning kan hæmmes af visse lægemidler i denne klasse. Diuretika kan øge risikoen for NSAID'ers nefrotoksicitet.

Naproxen og andre nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler kan reducere den antihypertensive virkning af antihypertensiva.

*ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorantagonister*

Samtidig brug af NSAID'er og ACE-hæmmere eller angiotensin-II-receptorantagonister kan øge risikoen for nedsat nyrefunktion, især hos patienter med forudgående dårlig nyrefunktion (se pkt. 4.4).

*Tacrolimus*

Der er en mulig risiko for nefrotoksicitet, når NSAID'er gives sammen med tacrolimus.

*Clopidogrel*

Eksperimentelle studier har vist, at clopidogrel øger naproxen-induceret gastrointestinalt blodtab. Det gælder sandsynligvis alle NSAID’er.

*Kortikosteroider*

Som med alle NSAID'er skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration af kortikosteroider på grund af den øgede risiko for gastrointestinal ulceration eller blødning.

Antitrombotiske midler og selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er)

Der er en øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4), når antitrombotiske midler og selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI'ere) kombineres med NSAID'er.

Hydantoiner, sulfonamider eller sulfonylurinstoffer

På grund af naproxens høje plasmaproteinbinding bør patienter, som samtidig får hydantoiner, antikoagulantia, andre NSAID'er, acetylsalicylsyre eller et stærkt proteinbundet sulfonamid, observeres for tegn på overdosering af disse lægemidler. Patienter, der samtidig får naproxen og hydantoin, sulfonamid eller sulfonylurinstoffer, bør observeres med henblik på dosisjustering efter behov. Der er ikke observeret interaktioner i kliniske studier med naproxen og antikoagulantia eller sulfonylurinstoffer, men forsigtighed tilrådes dog, da der er set interaktioner med andre ikke-steroide lægemidler i denne klasse.

Det foreslås, at behandlingen med naproxen seponeres midlertidigt 48 timer før udførelse af binyrebarkfunktionstests, fordi naproxen kan påvirke nogle test for 17-ketogene steroider. Naproxen kan også påvirke resultatet af urinbestemmelsen af 5-hydroxy-indolylacetat.

*Quinolonantibiotika*

Data fra dyrestudier indikerer, at NSAID'er kan øge risikoen for kramper i forbindelse med quinolon-antibiotika. Patienter, der tager quinoloner, kan have en øget risiko for at udvikle kramper.

Hjerteglycosider

NSAID’er kan forværre hjertesvigt, reducere GFR og øge hjerteglycosidkoncentrationen i plasma, når det administreres sammen med hjerteglycosider.

*Zidovudin og ibuprofen*

Der er en øget risiko for hæmatologisk toksicitet, når NSAID'er gives sammen med zidovodin. Der er påvist en øget risiko for hæmartrose og hæmatom hos hiv-positive bløderpatienter, der tager zidovudin og ibuprofen samtidigt.

*Acetylsalicylsyre*

Kliniske farmakodynamiske data indikerer, at samtidig brug af naproxen i mere end én dag i træk kan hæmme virkningen af lavdosis acetylsalicylsyre på blodplade-aktiviteten, og denne hæmning kan fortsætte i op til flere dage efter stoppet naproxen-behandling. Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke kendt.

***Den kliniske signifikans af følgende kombinationer med naproxen er endnu ikke klarlagt:***

Samtidig administration af antacida, colestyramin eller føde kan forsinke absorptionen af naproxen, men påvirker ikke omfanget af absorptionen.

**4.6 Graviditet og amning**

*Fertilitet*

Der har været nogle tegn på, at lægemidler, der hæmmer cyclooxygenase/prostaglandinsyntesen, forringer kvinders fertilitet ved at påvirke ovulationen. Dette er reversibelt ved seponering af behandlingen.

*Graviditet*

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en negativ indvirkning på graviditeten og/eller embryo-/fosterudviklingen. Data fra epidemiologiske studier antyder, at der er en øget risiko for spontan abort, medfødt hjertefejl og gastroschisis efter brug af prostaglandinsyntesehæmmere tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser var øget fra under 1 % til cirka 1,5 %. Risikoen antages at stige ved øget dosis og varighed af behandlingen. Hos dyr er det påvist, at indtag af prostaglandinsyntesehæmmere fører til øget præ- og postimplantationstab og embryo-/fosterdødelighed. Desuden er der rapporteret om øget incidens af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære, hos dyr, der har indtaget prostaglandinsyntesehæmmere i den periode, hvor organdannelsen finder sted. Naproxen bør kun administreres i svangerskabets første og andet trimester på tvingende indikation. Hvis naproxen gives til en kvinde, der forsøger at blive gravid, eller i svangerskabets første og andet trimester, bør dosis være så lav som muligt og behandlingsvarigheden så kort som muligt.

I svangerskabets tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehæmmere eksponere fosteret for:

- kardiopulmonal toksicitet (med præmatur lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension).

- renal dysfunktion, der kan udvikle sig til nyresvigt med oligohydramnios.

 Mor og barn kan mod slutningen af svangerskabet være udsat for:

- risiko for forlænget blødningstid, en nedsat aggregationsevne, som kan opstå selv ved meget lave doser.

- hæmning af uteruskontraktion resulterende i forsinket eller forlænget fødsel.

Naproxen er derfor kontraindiceret i svangerskabets tredje trimester.

*Amning*

Naproxen er fundet i mælken hos ammende kvinder. Brugen af naproxen bør undgås hos patienter, der ammer.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Naproxen kan forårsage døsighed og svimmelhed. I visse tilfælde kan det påvirke evnen til at føre motorkøretøj og/eller betjene farlige maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Under behandling med naproxen blev følgende bivirkninger og symptomer observeret med forskellige sværhedsgrader og hyppigheder. Bivirkningerne førte ikke til seponering i alle tilfælde.

Hyppighederne inddeles i:

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 (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed af bivirkninger** |
|  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Blod og lymfesystem** |  | Ekkymose, nedsat aggregations­evne for trombocytter, forlænget blødningstid. |  | Nedsat hæmoglobinniveau og/eller hæmatokrit, aplastisk eller hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, neutropeni, granulocytopeni, agranulocytose, eosinofili, leukopeni. |  |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Anafylaktisk reaktion  |  | Allergiske reaktioner |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  |  | Nedsat appetit. |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  |  | Søvnløshed, nervøsitet, eufori, unormale drømme, nedsat evne til at koncentrere sig, kognitiv dysfunktion, let depression, hallucinationer. |  |  |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine, svimmelhed, døsighed, ørhed. |  | Aseptisk meningitis, angioneurotisk ødem, kramper. |  |  |
| **Øjne** |  |  | Sløret syn | Uklarhed i cornea, papillitis, retrobulbær optisk neuritis, papilødem. |  |  |
| **Øre og labyrint** |  | Tinnitus. | Vertigo, høreforstyrrelser |  |  |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer. | Forhøjet blodtryk, hjertesvigt. |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  |  | Vaskulitis. |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø |  | Lungeødem, eosinofil pneumoni, astma. |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Halsbrand, kvalme, følelse af utilpashed i det epigastriske område eller maven, obstipation. | Opkastning, blodtab fra mave-tarm-kanalen, ulcus ventriculi, stomatitis (sjældent ulcerøst), tørst, dyspepsi, diarré. | Perforation i mave-tarm-kanalen, non-peptisk ulceration, pancreatitis, følelse af mundtørhed, irritation i svælget. |  | Gastritis, obstruktion, eksacerbation af ulcerativ colitis og Morbus Crohn. |
| **Lever og galdeveje**  |  |  |  | Stigning i transaminaser eller basiske fosfataser, stigning i bilirubinkoncentration, ikterus, hepatitis, herunder få tilfælde med fatal udgang. |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Hududslæt, pruritus. | Purpura. | Alopeci, urticaria, erythema multiforme, lette fotosensitivitetsreaktioner herunder porfyria cutanea tarda, porfyria cutanea tarda-lignende reaktioner og epidermolysis bullosa, epidermal nekrolyse, erythema nodosum, lichen planus, pustuløse reaktioner, "lokaliseret lægemiddeludslæt", Stevens-Johnson syndrom |  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  | Muskelsvaghed. |  | Myalgi, SLE (systemisk lupus erythematosus) |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  | Pollakisuri, proteinuri, glomerulær nefritis, interstitiel nefritis, renal papillær nekrose, nefrotisk syndrom, nyreinsufficiens, hæmaturi, øget serumkreatinin, hyperkaliæmi. |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  |  |  | Kvindelig infertilitet |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Perifere ødemer. | Svedtendens. | Træthed, nedsat temperatur, feber. |  | Utilpashed  |

Ødemdannelse, hypertension og hjertesvigt har været rapporteret i forbindelse med behandling med et NSAID.

Kliniske studier og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af naproxen, specielt i høje doser og ved langtidsbehandling.

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 på overdosering kan bestå af kvalme, opkastning, mavesmerter, døsighed, svimmelhed, desorientering, diarré, gastrisk blødning, kramper (sjældent), forbigående ændringer i leverfunktion, hypothrombinæmi, nyresvigt, apnø og metabolisk acidose.

I første omgang består behandlingen af forebyggelse af absorption med ventrikelskylning og derefter indtagelse af vand eller limonade med aktivt kul (absorberende) og natriumsulfat (laksans) Hvis der er indtaget store mængder, er ventrikelskylning indiceret efterfulgt af aktivt kul og natriumsulfat.

Syre-base-status bør overvåges nøje i forbindelse med risiko for svær metabolisk acidose.

Yderligere behandling bør være understøttende og symptomatisk.

Hæmodialyse reducerer ikke plasmakoncentrationen af naproxen på grund af den høje proteinbinding.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: M 01 AE 02. Antiinflamm./antirheum. midler, non-steroide. Propionsyre-derivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Naproxen er et non-steroidt anti-inflammatorisk analgetisk stof med antipyretiske egenskaber, som er blevet påvist i klassiske dyrestudier. Naproxen udviser antiinflammatoriske virkninger selv hos adrenalektomerede dyre, hvilket indikerer, at dets virkning ikke medieres af hypofyse-binyrebark-aksen.

Naproxen hæmmer prostaglandinsyntesen (som andre NSAID'er). Som med andre NSAID'er er den nøjagtige mekanisme af den antiinflammatoriske virkning ikke kendt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorption fra mave-tarm-kanalen efter oral administration er næsten fuldstændig og sker hurtigt.

Fordeling

Naproxens proteinbinding ved normale doser er større end 99 %.

Biotransformation

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

Elimination

Med stigende doser er udskillelsen i urin hurtigere, end man kunne forvente ud fra lineære processer. Plasmahalveringstiden er ca. 11-15 timer. Ca. 95% af den administrerede dosis udskilles i urinen, primært som naproxen, 6-O-desmethylnaproxen eller deres konjugater.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

*Karcinogenicitet*

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

*Mutagenicitet*

Der er ikke set mutagenicitet i *Salmonella typhimurium* (5 cellelinjer), S*achharomyces cerevisisa*e (1 cellelinje) og muselymfomtest.

*Fertilitet*

Naproxen påvirkede ikke fertiliteten hos rotter ved oral administration af doser med 30 mg/kg/dag til hanner og 20 mg/kg/dag til hunner.

*Teratogenicitet*

Naproxen var ikke teratogent ved oral administration af doser med 20 mg/kg/dag i den organdannende periode hos rotter og kaniner.

*Perinatal/postnatal reproduktion*

Oral administration af naproxen til drægtige rotter med doser på 2, 10 og 20 mg/kg/dag i tredje trimester af drægtigheden resulterede i vanskelige fødsler. Disse er kendte virkninger i denne lægemiddelgruppe og blev demonstreret med acetylsalicylsyre og indometacin til drægtige rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Natriumstivelsesglycolat

Povidon (E1201)

Gul jernoxid (E172)

Magnesiumstearat (E470b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Mashal Healthcare A/S

 Tonsbakken 16

 2740 Skovlunde

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 250 mg: 67784

 500 mg: 67833

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 29. juli 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 14. juni 2023