

1. LEGEMIDLETS NAVN

Naproxen Evolan 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 250 mg naproksen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Laktosemonohydrat 17 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Rund, gul, flat tablett med skråkant. Diameter 10 mm og merket med "250" på den ene siden og delestrek på den andre siden. Tabletten har delestrek, men skal ikke deles.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt. Juvenil revmatoid artritt. Osteoartritt. Ankyloserende spondylitt. Dysmenoré uten organisk årsak. Akutte anfall av migrene. Akutte smerter med mild til moderat intensitet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen bør startes med den laveste forventede effektive dosen, som muliggjør senere justering som respons på behandlingen og mulige bivirkninger. Under langvarig behandling ønskes en lav vedlikeholdsdose. Risikoen for bivirkninger kan minimeres ved å bruke den laveste effektive dosen i kortest mulig tid for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.4).

Revmatiske sykdommer og akutt mild til moderat smerte

Voksne: 250–500 mg om morgenen og kvelden, til maksimalt 1000 mg/dag. Pasienter med distinkt morgenstivhet og/eller nattesmerter bør ta 500 mg ved sengetid. For pasienter som har en vedlikeholdsdose på 1000 mg, er anbefalt inntak 500 mg om morgenen og om kvelden. Noen pasienter kan imidlertid ta 750–1000 mg én gang daglig. En enkelt dose på 1000 mg anbefales å tas om kvelden.

Akutte anfall av migrene

750 mg, innledningsvis og deretter 250 mg etter behov. Maksimal daglig dose er 1250 mg. Det er vesentlig at Naproxen Evolan tas ved første tegn på migreneanfallet.

Dysmenoré

250–500 mg etter behov til maksimalt 1250 mg/dag. Begynn behandlingen ved første tegn på menstruasjonssmerter.

Pediatrisk populasjon

Delestreken er ikke ment for deling av tabletten i like doser, og derfor bør Naproxen Evolan 250 mg tablett ikke brukes til barn under 50 kg. For denne pasientpopulasjonen anbefales andre legemidler.

Barn over 50 kg skal gis voksendosen. Naproxen Evolan anbefales ikke til barn under 12 år som opplever akutte smerter.

Eldre pasienter

En lavere dose anbefales (se pkt. 4.4). Naproxen Evolan 250 mg kan til tross for delestrek ikke deles i to like doser, noe som gjør det umulig å titrere Naproxen Evolan 250 mg til doser mindre enn 250 mg.

Nedsatt nyrefunksjon

Naproxen bør administreres i den laveste effektive dosen til pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon, og nyrefunksjonen må overvåkes nøye. Hvis det er mulig, bør naproxen unngås hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og er kontraindisert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4). Naproxen Evolan 250 mg kan til tross for delestrek ikke deles i to like doser, noe som gjør det umulig å titrere Naproxen Evolan 250 mg til doser mindre enn 250 mg.

Nedsatt leverfunksjon

Naproxen bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4). Hvis det er mulig, bør naproxen unngås hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og er kontraindisert mot skrumpeleversykdom (se pkt. 4.3). Naproxen Evolan 250 mg kan til tross for delestrek ikke deles i to like doser, noe som gjør det umulig å titrere Naproxen Evolan 250 mg til doser mindre enn 250 mg.

Administrasjonsmåte

Naproxen Evolan: Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

På grunn av kryssreaksjon, må ikke Naproxen Evolan administreres til pasienter som har vist symptomer på astma, rhinitt eller urtikaria når de tar acetylsalisylsyre eller andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID). Forhold med økte blødningstendenser. Tidligere gastrointestinale blødninger eller perforeringer relatert til tidligere NSAID-behandling. Aktiv eller tidligere gjentatt forekomst av magesår/blødning (to eller flere distinkte episoder med påvist sårdannelse eller blødning). Cirrhose i leveren. Alvorlig hjertesvikt og alvorlig nyresykdom (glomerulusfiltrering < 30 ml/min). Tredje trimester av graviditeten.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig bruk av Naproxen Evolan og andre NSAIDs, inkludert selektive syklooksigenase-2 (COX 2)-hemmere, bør unngås.

Risikoen for uønskede effekter kan minimeres ved å bruke den laveste effektive dosen for kortest mulig tid for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.2 og effektene på mage-tarmkanalen og hjerte-/blodkar nedenfor).

Forsiktighet bør utvises når pasienter med astma, gastrointestinale sykdommer, SLE, hematologiske lidelser, koagulasjonsforstyrrelser eller inflammatoriske tarmsykdommer behandles.

Ved behandling av pasienter med mild til moderat hjertesvikt, nyre- eller leversykdom, må risikoen for væskeretensjon og nedsatt nyrefunksjon overholdes, spesielt når de er i samtidig diuretikabehandling. Naproxen bør om mulig unngås hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises når du starter behandling med naproxen hos pasienter med betydelig dehydrering. Som med andre NSAIDs, har langvarig behandling med naproxen forårsaket papillær nyrenekrose og andre patologiske nyreendringer. Nyretoksitet har også blitt sett hos pasienter der prostaglandiner i nyrene har en kompenserende rolle i opprettholdelsen av nyreperfusjon. Hos disse pasientene kan administrering av NSAIDs forårsake en doseavhengig reduksjon av prostaglandinsyntese og, sekundært, redusere nyreblodstrømmen, noe som kan indusere nyredekompassjon. Pasientene med størst risiko for denne reaksjonen er de med

nedsatt nyrefunksjon, hjertesvikt, leverdysfunksjon, de som er behandlet med diuretika og ACE-hemmere, og eldre personer. Seponering av NSAID-behandling gir vanligvis gjenoppretting til tilstanden som eksisterte før behandlingen startet. Naproksen kan øke risikoen for nedsatt nyrefunksjon forbundet med behandling med ACE-hemmere.

Eldre pasienter har økt risiko for uønskede effekter når de behandles med NSAIDs, slik som gastrointestinal blødning og perforering, som kan være dødelig. En studie antyder at mengden fritt naproksen i serum øker hos eldre, selv om den totale serumkonsentrasjonen er uendret. Konsekvensene, (gastrointestinal blødning og/eller perforering) blir ofte mer alvorlige og kan oppstå når som helst under behandlingen uten advarselssymptomer og uten noen historie med slike lidelser. Det er også mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyre-, hjerte- eller leverfunksjon.

Gastrointestinal blødning, sårdannelse eller perforering, som kan være dødelig, er rapportert med alle slags NSAIDs og har skjedd uavhengig av behandlingsvarighet, med eller uten advarselssymptomer eller en tidligere historie med alvorlige gastrointestinale hendelser.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sårdannelse eller perforasjon er høyere ved forhøyede doser av NSAIDs hos pasienter som har hatt gastriske sår, spesielt når tilstanden kompliseres av blødning eller perforasjon (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner) og hos eldre pasienter. Pasienter med identifiserte risikofaktorer bør starte behandlingen med lavest mulig dose.

Behandling med slimhinnebeskyttende preparater (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes for disse pasientene, samt for pasienter behandlet med lavdose acetylsalisylsyre eller andre legemidler som kan øke risikoen for uønskede gastrointestinale effekter (se nedenfor og pkt. 4.5).

Pasienter, spesielt eldre, med en historie med uønskede gastrointestinale effekter, bør rådes til å være oppmerksomme på uvanlige abdominale symptomer (spesielt gastrointestinale blødninger), spesielt i tidlig behandling og kontakte helsevesenet hvis det oppstår.

Forsiktighet er nødvendig hos pasienter som samtidig behandles med legemidler, noe som kan øke risikoen for sårdannelse eller blødning, slik som orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoninopptakshemmere eller legemidler som motvirker blodplateaggregering som acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5).

Når gastrointestinal blødning eller sårdannelse oppstår hos pasienter som får naproksen, bør behandlingen avbrytes.

NSAIDs skal brukes med forsiktighet hos pasienter med gastrointestinale sykdommer (f.eks. ulcerøs kolitt, Crohns sykdom) siden disse tilstandene kan forverres (se pkt. 4.8).

I påvente av ytterligere klinisk dokumentasjon, anbefales ikke Naproxen Evolan til barn under 5 år.

Naproksen kan redusere fruktbarheten (midlertidig og under kontinuerlig bruk) og anbefales ikke til kvinner som ønsker å bli gravide. Seponering av naproksen bør vurderes for kvinner som har problemer med å bli gravide eller som er under fertilitetsutredning.

Naproksen kan påvirke testene for 17-ketogene steroider og 5-HIAA i urinen og bør fjernes midlertidig 48 timer før prøvetaking.

Alvorlige hudreaksjoner, hvorav noen dødelige, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, har svært sjeldent blitt rapportert i forbindelse med bruk av NSAIDs (se pkt. 4.8). Risikoen for denne typen reaksjoner økes i begynnelsen av behandlingen: i de fleste tilfeller startet reaksjonen innen den første behandlingsmåned. Behandling med naproksen må avbrytes ved de første symptomene på hudutslett, slimhineskader eller andre tegn på overfølsomhet.

I sjeldne tilfeller kan alvorlige hud- og bløtvevsinfeksjoner stamme fra vannkopper. Til dags dato kan ikke NSAIDs medvirkende rolle i forverringen av disse infeksjonene utelukkes. Anbefalingen er derfor å unngå bruk av Naproxen Evolan hos pasienter som har vannkopper.

Tilstrekkelig overvåking og informasjon er nødvendig for pasienter med hypertensjon og/eller mild til moderat hjertesvikt, siden væskeretensjon og ødem er rapportert i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske studier og epidemiologiske data antyder at bruk av koksiber og noen NSAIDs (spesielt ved høye doser og ved langvarig behandling) kan være assosiert med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (f.eks. hjerteinfarkt eller hjerneslag). Data indikerer at bruk av naproksen (1000 mg daglig) har lavere risiko enn beskrevet ovenfor, selv om en liten risiko ikke kan utelukkes.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med ukontrollert hypertensjon, hjertesvikt, etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriell sykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom før behandling med naproksen. Lignende vurdering bør tas i forkant av langvarig behandling hos pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking).

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende kombinasjoner bør unngås med Naproxen Evolan:

Warfarin

NSAIDs hemmer trombocyttaggregering og skader slimhinnen i mage-tarmkanalen, noe som vil øke risikoen for gastrointestinal blødning hos pasienter som tar antikoagulantia. Nyere epidemiologiske studier indikerer at risikoen for blødende gastrointestinale sår er spesielt høy under samtidig bruk av NSAIDs og warfarin. Samtidig bruk bør derfor unngås. Det er nylig vist at denne interaksjonen også kan ha en metabolsk komponent ved at NSAIDs og warfarin metaboliseres av det samme enzymet, CYP2C9. NSAIDs hemmer metabolismen av antikoagulantia *in vitro*. Interaksjonspotensialet er størst for fenylobutazon etterfulgt av diklofenak og ibuprofen. Andre legemidler er ikke undersøkt (se pkt. 4.4).

Metotreksat, høy dose

Organiske syrer som NSAIDs kan redusere clearance av metotreksat som et resultat av hemmet tubulær sekresjon av metotreksat, og noe metabolsk interaksjon. Under *høydose metotreksatbehandling*, skal samtidig forskrivning av NSAID derfor alltid unngås.

Tiklopidin

NSAIDs skal ikke kombineres med tiklopidin på grunn av tilleggshemming av trombocytffunksjon.

NSAIDs og acetylsalisylsyre (ASA)

Naproksen i kombinasjon med andre NSAIDs anbefales ikke på grunn av økt kumulativ risiko for alvorlige NSAID-relaterte bivirkninger.

Følgende kombinasjoner av Naproxen Evolan kan kreve dosejustering eller spesiell overvåking av pasienten:

Metotreksat, lav dose

Forsiktighet bør utvises hvis både NSAID og metotreksat gis innen 24 timer, da plasmanivået av metotreksat kan øke og forårsake toksisitet. Risikoen for en potensiell interaksjon mellom NSAID og metotreksat må derfor vurderes selv for lave doser av metotreksat. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan være en risikogruppe for denne interaksjonen. Nyrefunksjonen bør derfor overvåkes under kombinasjonsbehandling.

Litium

Naproksen reduserer renal clearance av litium. Dette forårsaker opptil 40 % økning av litiumkonsentrasjonen i serum. På grunn av litiums meget lave terapeutiske indeks, bør kombinasjonen av litium og NSAIDs unngås med mindre hyppig overvåking av serumlitium kan implementeres, og en reduksjon kan gjøres for litiumdosen.

Ciklosporin

Risikoen for nefrotoksisk effekt forårsaket av ciklosporin økes ved samtidig administrering av visse NSAIDs på grunn av redusert syntese av prostasyklin i nyrene. Nyrefunksjonen må derfor overvåkes nøye under samtidig behandling.

Probenecid

Probenecid forlenger halveringstiden til naproksen.

Takrolimus

Samtidig administrering av NSAIDs med takrolimus kan øke risikoen for nefrotoksisitet på grunn av nedsatt syntese av prostasyklin i nyrene. Nyrefunksjonen må derfor overvåkes nøye under samtidig behandling.

NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og antihypertensiva.

Loop-diuretika, tiazider

NSAIDs (propionsyrederivater) har vist seg å motvirke den vanndrivende effekten av furosemid og bumetanid (loop-diuretika), muligens gjennom hemming av prostaglandinsyntese. NSAIDs kan også redusere den antihypertensive effekten av tiazidderivater. Diuretika kan øke nefrotoksisiteten forårsaket av NSAIDs.

Betablokkere

NSAIDs motvirker den antihypertensive effekten av betablokkere. Det er imidlertid hovedsakelig indometacin som er studert.

ACE-hemmere og angiotensin II-antagonister

Det er en økt risiko for vanligvis reversibel akutt nyresvikt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter og/eller eldre) når ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister kombineres med NSAIDs, inkludert selektive syklooksygenase-2-hemmere. Kombinasjonen bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, spesielt eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og overvåking av nyrefunksjonen bør vurderes etter oppstart av samtidig behandling og med jevne mellomrom under hele behandlingen (se pkt. 4.4)

Kortikosterioder

Samtidig behandling øker risikoen for magesår eller blødning (se pkt. 4.4).

Blodplatehemmere

Samtidig behandling øker risikoen for magesår eller blødning (se pkt. 4.4).

Klopidogrel

Eksperimentelle studier har funnet at klopidogrel øker naproksenindusert gastrointestinalt blodtap (se pkt. 4.4). Dette gjelder sannsynligvis alle NSAIDs.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)

Både SSRI-er og NSAIDs utgjør en økt risiko for blødning, for eksempel fra mage-tarmkanalen. Denne risikoen økes under kombinasjonsbehandling. Mekanismen kan være assosiert med redusert opptak av serotonin i trombocytene.

Den kliniske betydningen av følgende kombinasjon med Naproxen Evolan er ennå ikke bestemt:

Antacida, kolestyramin eller mat kan forsinke absorpsjonen av naproksen uten å redusere mengden absorbert.

Acetylsalisylsyre

Kliniske farmakodynamiske data antyder at samtidig bruk av naproksen i mer enn én dag sammenhengende kan hemme effekten av lavdose acetylsalisylsyre på blodplateaktivitet. Denne hemningen kan vedvare i opptil flere dager etter avsluttet behandling med naproksen. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntese kan påvirke graviditet og/eller embryonal-/fosterutvikling negativt. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for spontanabort og hjertesvikt etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere i de tidlige stadiene av graviditeten. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser økte fra mindre enn 1 % til ca. 1,5 %. Det antas at risikoen øker med dosen og varigheten av behandlingen. Administrering av prostaglandinsyntesehemmere hos dyr resulterte i et økt tap før og etter implantasjon og embryo-føtal dødelighet. I tillegg er det rapportert om økt forekomst av forskjellige misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som fikk en prostaglandinsyntesehemmer i løpet av organogeneseperioden. Bruk av Naproxen Evolan etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite fostervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt, men vil vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg er det rapportert om innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, som i de fleste tilfeller forsvant etter avsluttet behandling. I løpet av første og andre trimester av graviditeten, bør Naproxen Evolan bare brukes hvis det er absolutt nødvendig. Hvis Naproxen Evolan brukes av en kvinne som planlegger å bli gravid eller blir tatt i løpet av første og andre trimester, bør dosen være så lav og behandlingsperioden så kort som mulig. Det skal vurderes om fostervannsmengden og lukking av ductus arteriosus bør overvåkes dersom Naproxen Evolan anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Naproxen Evolan skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller innsnevring av ductus arteriosus blir påvist.

I løpet av tredje trimester av graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for:

- Hjerne-/lungetoksitet (prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus) og pulmonal hypertensjon.
- Renal dysfunksjon, som kan utvikle seg til nyresvikt med oligohydramnios (se over).

og på slutten av graviditeten utsette mor og nyfødte for:

- Forlenget blødningstid.
- Hemming av sammentrekningen av livmoren som resulterer i en forsinket eller langvarig fødsel.

Basert på ovenstående er Naproxen Evolan kontraindisert i tredje trimester av graviditeten.

Amming

Naproksen skilles ut i morsmelk hos mennesker, men risikoen for å påvirke spedbarnet anses som usannsynlig ved terapeutiske doser.

Fertilitet

Bruk av naproksen, som med alle legemidler som hemmer syntesen av syklooksygenase/prostaglandin, kan svekke fertiliteten og anbefales ikke til kvinner som ønsker å bli gravide. For kvinner som har vanskeligheter med å bli gravide eller er under utredning av infertilitet, bør seponering av Naproxen Evolan vurderes (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som synsforstyrrelser og svimmelhet kan forekomme under behandling med naproksen. Dette bør tas hensyn til når det er behov for skjerpet oppmerksomhet, for eksempel ved bruk av kjøretøy.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er hovedsakelig knyttet til den farmakologiske effekten av naproksen på prostaglandinsyntese. Uønskede gastrointestinale effekter som dyspepsi, magesmerter og kvalme er de hyppigst rapporterte bivirkningene.

Bivirkningene er utarbeidet i samsvar med MedDRA organklasser og -frekvens. Følgende frekvenskategorier er brukt:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Trombocytopeni, granulocytopeni, leukopeni, aplastisk og hemolytisk anemi, agranulocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Hyperkalemi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Vanskeligheter med å sovne, konsentrasjonsvansker
	Sjeldne	Kognitive forstyrrelser, depresjon, mareritt, mindre grad av angst, myalgi
Nevrologiske sykdommer	Sjeldne	Aseptisk meningitt
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Tinnitus
	Mindre vanlige	Svekket hørsel
Karsykdommer	Vanlig	Væskeretensjon, palpitasjon, ødem
	Sjeldne	Vaskulitt, hjertesvikt, hypertensjon, lungeødem
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Astma, dyspné
	Sjeldne	Eosinofil pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Dyspepsi, magesmerter, kvalme, diaré, forstoppelse, halsbrann, stomatitt
	Mindre vanlige	Gastrointestinal blødning, magesår, ulcerøs stomatitt, gastritt
	Sjeldne	Kolitt, perforering, oppkast, melena, øsofagitt, pankreatitt, blødning, flatulens, forverring av ulcerøs kolitt, forverring av Crohns sykdom
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Unormal leverfunksjon
	Sjeldne	Toksisk hepatitt (i isolerte tilfeller dødelig)
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Unormal nyrefunksjon
	Sjeldne	Hematuri
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Eksantem, hudrosjoner
	Mindre vanlige	Urtikaria, lysfølsomhet inkludert pseudoporfyri
	Sjeldne	Alvorlige slimhinne-/hudreaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom, angionevrotisk ødem,

		erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Døsighet, svimmelhet, hodepine, tørste og svette
	Mindre vanlige	Hårtap, feber
	Sjeldne	Anafylaksi, kramper, muskelsvakhet

Ved tegn på pseudoporfyri bør behandlingen avbrytes og pasienten overvåkes.
 Forhøyede resultater av leverfunksjonsprøver har noen ganger blitt rapportert for ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler.
 I sjeldne tilfeller oppstår alvorlige hud- og bløtvevsinfeksjoner i forbindelse med vannkopper.

Natriumretensjon er ikke rapportert i metabolske studier, men det er mulig at pasienter med mistenkt eller verifisert hjertesvikt har større risiko når de behandles med Naproxen Evolan.

Naproxen hemmer trombocyttaggregering og forlenger blødningstiden.

Gastroduodenalsår, perforering eller gastrointestinal blødning kan være dødelig, spesielt hos eldre (se pkt.4.4).

Kliniske studier og epidemiologiske data indikerer at bruk av visse NSAIDs (spesielt i høye doser og under langvarig behandling), kan føre til en liten, økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (f.eks. hjerteinfarkt eller hjerneslag, se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet: 1 g til en 7-åring resulterte i ingen symptomer. 12,5 og 25 g resulterte i moderat forgiftning hos voksne som fikk ventrikkelskylling. Voksne har imidlertid utviklet nyreproblemer etter 3,75 til 5 g, mens én annen voksen utviklet moderat forgiftning etter 6,25 g. I tillegg forårsaket 12,5 g til en voksen alvorlig forgiftning.

Symptomer: Kvalme, oppkast, magesmerter. Hodepine, svimmelhet, sløvhhet, tinnitus. Takykardi, palpasjoner. Ved høye doser, desorientering, hyperkinesi, aggressivitet, muligens kramper. Nyresykdommer, metabolsk acidose. Hypoprotrombinemi. Muligens hypokalemi, leukocytose.

Behandling: Hvis det er forsvarlig, ventrikkelskylling, kull. Antacida etter behov. Korrigering av syre-base og elektrolyttubalanse. Sørg for god diurese. Ved kramper, administrer diazepam. Bruk generell symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider, ATC-kode: M01AE02

Naproxen Evolan tilhører gruppen av ikke-steroid antiinflammatoriske/antirevmatiske legemidler (NSAID). Naproxen er et propionsyrederivat med det kjemiske navnet (S)-2-(6-metoksy-2-naftyl) propionsyre. Naproxen har også smertestillende og febernedssettende egenskaper.

Naproxen hemmer prostaglandinsyntese. Naproxen påvirker hyperkontraktilitet i livmoren og reduserer forhøyet spenningstilstand assosiert med dysmenoré. Naproxen forlenger blødningstiden og hemmer blodplateaggregering.

Naproxen undertrykker nyreprostasylinsyntese. Denne effekten har ingen vesentlig betydning hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens, hjerteinsuffisiens eller leverinsuffisiens, samt hos pasienter med tilstander med endringer i plasmavolum, kan den undertrykte prostasylinsyntesen føre til akutt nyreinsuffisiens, væskeretensjon og hjertesvikt. Se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner og pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Naproxen absorberes raskt og fullstendig uavhengig av legemiddelform.

Den maksimale plasmakonsentrasjonen er nådd etter ca. 2 timer. Jevn tilstand oppnås etter 4 til 5 doser. Absorpsjonen påvirkes ikke av samtidig inntak av syrenøytraliserende mat.

Distribusjon og metabolisme

Over 99 % er bundet til serumalbumin ved en terapeutisk dose. Distribusjonsvolumet er lite, omtrent 0,1 l/kg kroppsvekt. Omtrent 30 % av naproxen metaboliseres til 6-O-desmetylnaproxen, som ikke er farmakologisk aktiv.

Eliminasjon

Plasmahalveringstiden er 10 til 17 timer. Naproxen utskilles hovedsakelig via urinen, og bare i små mengder (1–2 %) i avføring. Hovedsakelig intakt naproxen finnes i blodet hos mennesker.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet i tillegg til det som er angitt i preparatomtalen.

Naproxensyre er studert *in vitro* og *in vivo* for mutagenitet, men det ble ikke observert relevante bevis på et mutagent potensial. Ingen karsinogene effekter fra naproxen er blitt påvist i studier på rotter.

Naproxen (20 mg/kg/dag) viste ingen teratogene effekter i studier på rotter og kaniner.

Hovedfunnene i toksisitetsstudier på dyr ved bruk av høye orale gjentatte doser var gastrointestinal irritasjon og nyreskade, som begge ble tilskrevet hemming av prostaglandinsyntese. Oral administrering i peri- og postnatale studier av naproxen (2, 10 og 20 mg/kg/dag) gitt til drektige rotter i tredje trimester av drektighetsforløpet resulterte i vanskelig fødsel. Dette er en kjent effekt for denne substansklassen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Hydroksypropylcellulose
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Magnesiumtrisilikat
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Al/ PVC-blisterpakninger som inneholder 10, 20, 30, 40, 50, 100, 105, 200, 300, 400 og 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB
Boks 120
182 12 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13748

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. april 2021

Dato for siste fornyelse: 21. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

16.03.2023