

1. LEGEMIDLETS NAVN

Proxan 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder:

Naproksen 250 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reumatoid artritt, juvenil reumatoid artritt, artrose, mb. Bekhterev. Akutte anfall av urinsyregikt. Akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelettsystemet. Primær dysmenoré. Primær og spiralindusert menoragi. Akutte anfall av migrene. Smerter etter mindre operative inngrep, f.eks. tannekstraksjoner. Akutte milde til moderate smerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bør individualiseres. *Reumatoid artritt, artrose og mb. Bekhterev:* **Voksne:** 250 mg morgen og kveld. Dosen kan ved behov økes til 750 eller 1000 mg daglig fordelt på morgen- og kveldsdose. Ved artrose bør behandlingen ikke gis kontinuerlig, men intermitterende avhengig av pasientens plager (se Forsiktighetsregler). *Juvenil reumatoid artritt:* **Barn over 5 år:** 125 mg morgen og kveld. **Barn over 50 kg:** Voksen dose. *Akutte anfall av urinsyregikt:* 750 mg initialt, deretter 500 mg etter 8 timer fulgt av 250 mg hver 8. time til smerten forsvinner. *Akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelettsystemet:* Første dose 500 mg. Deretter 750-1000 mg daglig fordelt på 2 doser i 3-10 dager. *Primær dysmenoré:* 500 mg ved begynnende menstruasjonsbesvær. Deretter 250 mg ved behov - maks. 1250 mg pr. døgn. *Primær og spiralindusert menoragi:* 750-1250 mg fordelt på to doser første blødningsdag, deretter 250-500 mg morgen og kveld etter behov i opp til 5 dager. *Akutte anfall av migrene:* 750 mg ved første symptom på anfall, deretter 250 mg ved behov første gang tidligst 30 minutter etter første dose. Maks. 1250 mg pr. døgn. *Smerter etter mindre operative inngrep:* 500 mg 2 ganger daglig ved behov. *Akutte milde til moderate smerter:* **Voksne:** 250 mg morgen og kveld. Dersom nødvendig, kan den daglige dosen økes til 750 mg eller 1000 mg fordelt på en dose morgen og en dose kveld.

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

4.3 Kontraindikasjoner

Aktivt ulcus pepticum eller gastrointestinal blødning. Tidligere gjentatte episoder (to eller flere påviste hendelser) med ulcus pepticum eller gastrointestinal blødning. Tidligere gastrointestinale blødninger eller sår ved bruk av NSAID. Overfølsomhet overfor naproksen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Skal ikke gis om acetylsalisylsyre eller andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler har forårsaket astma, urticaria eller rhinitt. Alvorlig hjertesvikt og/eller nyresvikt (glomerulusfiltrasjon < 30 ml/min).

Graviditetens tredje trimester (se 4.6 Fertilitet, graviditet og amming).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.2 og GI- og kardiovaskulær risiko under). Samtidig bruk med andre NSAID, inkludert cox-2 hemmere, bør unngås. Eldre har høyere frekvens av NSAID-relaterte bivirkninger, dette gjelder særlig gastrointestinale blødninger og perforasjoner, som kan være fatale.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Monitorering og veiledning er nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller mild til moderat hjertesvikt fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAID. Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av koksiber og visse NSAID (spesielt i høye doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (for eksempel hjerteinfarkt eller hjerneslag). Selv om data tyder på at naproksen (1000 mg daglig) kan være forbundet med en lavere risiko, kan en viss risiko ikke utelukkes.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, hjertesvikt, kjent iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom bør bare behandles med naproksen etter nøye vurdering. Tilsvarende vurdering bør gjøres før oppstart av langtidsbehandling hos pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (for eksempel hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking).

Gastrointestinal påvirkning

Pasienter med ulcus pepticum eller alvorlig dyspepsi i anamnesen må vurderes særskilt og kontrolleres jevnlig. Kan maskere symptomer på ulcus.

Gastrointestinale blødninger, sår og perforasjoner har vært rapportert for alle NSAID på ethvert tidspunkt under behandlingen. Dette kan oppstå med eller uten forvarsel eller tidligere alvorlige plager. Slike bivirkninger kan være fatale. Risikoen for gastrointestinal blødning, sår eller perforasjoner øker med høyere NSAID-dose og er økt hos pasienter med tidligere sår, særlig hvis såret har vært komplisert av blødning og perforasjon, og hos eldre. Slike pasienter bør starte behandlingen med lavest tilgjengelige dose. Ulcusprofylakse (for eksempel med misoprostol eller protonpumpehemmer) bør vurderes til disse pasientene, samt hos pasienter som behandles med lavdose acetylsalisylsyre (ASA) eller andre legemidler som øker faren for gastrointestinale hendelser. Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet bør anmodes om å kontakte legen sin ved uvanlige abdominale symptomer (særlig blødning) – spesielt under oppstart av behandlingen. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som samtidig bruker legemidler som øker faren for sår eller blødning, slik som kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller midler med platehemmende effekt, som ASA. Hvis gastrointestinale blødninger eller sår oppstår under behandlingen med NSAID, bør behandlingen avsluttes. NSAID bør gis med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), da slik sykdom kan forverres.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av NSAID. Slike bivirkninger kan være dødelige. Pasientene synes å være mest utsatt for denne type reaksjoner tidlig i behandlingen; de fleste tilfellene oppstår i løpet av første behandlingsmåned. NSAID bør seponeres dersom pasienten får utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på hypersensitivitet.

Andre

Kan gi reversibel hemning av plateaggregasjonen med risiko for forlenget blødningstid. Anvendes derfor med forsiktighet hos pasienter med koagulasjonsdefekter og med systemisk lupus erythematosus (SLE). Kan maskere tegn på infeksjon.

Ved langtidsbruk (> 3 mnd) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine

utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Forsiktighet ved signifikant nedsatt nyrefunksjon med overvåkning av serumkreatinin eller kreatininclearance. Hos pasienter med nedsatt renal blodgjennomstrømning pga. f.eks. levercirrhose, hjertesvikt, preeksisterende nyresykdom, alderdomssvekkelse eller med natriumrestriksjoner bør nyrefunksjonen kontrolleres før og under behandling. Dosereduksjon bør overveies hos disse. Bør ikke gis om kreatininclearance er under 20 ml/minutt. Bruk bør unngås ved kraftig dehydrering over tid.

Forsiktighet utvises ved nedsatt leverfunksjon og ved hepatisk porfyri. Forsiktighet med høye doser ved leversykdom og til eldre.

Sikkerhet ved bruk til barn under 5 år er foreløpig ikke dokumentert.

Ut fra teoretiske betraktninger og studier over virkningsmekanismen for antiflogistika er det en mulighet for at behandling over lang tid kan forsinke tilhelingsprosesser, inklusive frakturtilheling. Det er videre mulig at artroser kan vise rask progresjon også under kontinuerlig behandling med antiflogistika.

Bruk av Proxan kan redusere fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravide, eller er under utredning for infertilitet, bør seponering av Proxan vurderes (se pkt. 4.6 og 5.1).

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antikoagulantia: NSAID-preparatene hemmer trombocyttaggregasjon og skader slimhinnen i gastrointestinalkanalen, dette kan føre til økt risiko for gastrointestinale blødninger hos pasienter som står på antikoagulantia. Risikoen er spesielt stor ved samtidig behandling med et NSAID-preparat og et dikumarolpreparat (warfarin). Kombinasjonen bør derfor unngås. Begge preparater metaboliseres via CYP 2C9. NSAID hemmer metabolismen av disse antikoagulantia (warfarin), og forsterker dermed warfarinets effekter på blødningstiden.

Antidiabetika: NSAID hemmer metabolismen av antidiabetika, og gir dermed økt effekt av antidiabetika.

Tiklopidin: NSAID bør ikke kombineres med tiklopidin pga. additiv hemning av trombocytffunksjonen.

Diuretika: NSAID kan motvirke den diuretiske effekten av furosemid og bumetanid, muligens via hemning av prostaglandinsyntesen. De kan og motvirke den antihypertensive effekten av tiazider (ikke sulindak).

Betablokkere: NSAID motvirker den antihypertensive effekten (ikke sulindak).

Metotrexat: Naproksen hemmer den tubulære sekresjonen, det kan også være metabolsk interaksjon, med derav minsket clearance. Dette fører til risiko for forsterket effekt av metotrexat. Ved høydosebehandling av metotrexat bør samtidig bruk av NSAID unngås. En eventuell interaksjon mellom NSAID og metotrexat skal overveies også ved lavdosebehandling med metotrexat, spesielt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ciklosporin: NSAID samtidig med ciklosporin anses å kunne øke risikoen for nyretoksisitet pga. nedsatt syntese av prostacyclin i nyren. Ved kombinasjonsbehandling skal nyrefunksjonen følges nøye.

Litium: Naproksen reduserer litiums renale clearance, hvilket fører til at serumkonsentrasjonen av litium øker opptil 40 %. Kombinasjonen bør unngås, dersom det ikke er mulig med frekvente serumkontroller av litium for å styre dosen.

ACE-hemmere: Samtidig behandling med NSAID og ACE-hemmere kan øke risikoen for akutt nyresvikt. Dessuten kan den antihypertensive effekten av ACE-hemmere minskes.

Probenicid: Samtidig behandling med probenecid gir redusert utskillelse og derav økt effekt av naproksen. Kombinasjonen bør unngås.

Fenytoin: Naproksen kan gi økt effekt av fenytoin, grunnet interaksjon ved binding til plasmaproteiner

displacement.

Antacida (Al^{3+} , Mg^{2+}): Antacida (Al^{3+} , Mg^{2+}) kan redusere absorpsjonen av naproksen.

Na-hydrogenkarbonat: Na-hydrogenkarbonat kan øke effekten av naproksen ved å øke absorpsjonen.

Etanol: Samtidig bruk av etanol og NSAID øker blødningsfaren.

Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer): Økt risiko for gastrointestinal blødning.

Kortikosteroider: Økt risiko for gastrointestinale sår og blødninger.

Acetylsalisylsyre: Kliniske farmakodynamiske data antyder at sammenhengende, samtidig bruk av naproksen og acetylsalisylsyre i mer enn én dag kan hemme effekt av lavdose acetylsalisylsyre på trombocytaktiviteten. Denne hemmingen kan vedvare i opptil flere dager etter seponering av naproksenbehandling. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er ukjent.

Kombinasjonen med acetylsalisylsyre øker risiko for bivirkninger som gastrointestinal blødning.

Andre NSAID: Samtidig bruk av naproksen og andre NSAID anbefales ikke pga. økt mulighet for gastrointestinal toksisitet, og liten eller ingen økning i effekten.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen er naproksen ikke anbefalt til kvinner som forsøker å bli gravide (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Resultater fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for abort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser var øket fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet (se 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata).

Bruk av naproksen 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 har det vært rapporter om innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, hvorav de fleste gikk tilbake etter avsluttet behandling. Naproksen skal derfor ikke brukes under første og andre trimester av svangerskapet hvis ikke strengt nødvendig. Dersom naproksen brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første og andre trimester av graviditeten, bør dosen holdes så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Det skal vurderes om fostervannsmengden og innsnevring av ductus arteriosus bør overvåkes dersom naproksen anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Naproksen skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller innsnevring av ductus arteriosus blir påvist.

I løpet av tredje trimester av graviditeten kan all prostaglandinsyntesehemmere eksponere fosteret for:

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

Moren og det nyfødte barnet mot slutten av graviditeten:

- mulig forlengelse av blødningstid, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser
- hemming av rieaktiviteten og dermed forsinket eller forlenget fødsel.

Proxan er derfor kontraindisert under graviditetens siste trimester (se pkt. 4.3).

Amming: Konsentrasjonen i morsmelk er ca. 1 % av serumkonsentrasjonen. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at Proxan kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene har i hovedsak sammenheng med den farmakologiske effekten av naproksen på prostaglandinsyntesen. De vanligste bivirkningene er av gastrointestinal natur. Vanligst er dyspeptiske plager. Peptiske sår, perforasjoner og gastrointestinale blødninger som kan være fatale, særlig hos eldre, kan forekomme. Gastrointestinal blødning med eller uten ulcus pepticum forekommer. Ved å anvende enterotabletter kan de gastrointestinale bivirkningene reduseres.

Vanlige (>1/100, <1/10):

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Hodepine, trøtthet, svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer: Dyspepsi, kvalme, oppkast, diare, buksmerter, flatulens, forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer: Utslett
Sykdommer i øre og labyrint: Øresus

Mindre vanlige (>1/1000, <1/100):

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Mildt perifert ødem, feber
Gastrointestinale sykdommer: Blødninger, ulcus, ulcerativ stomatitt, forverring av kolitt og Crohn sykdom. Fatale tilfeller er rapportert.
Hud og underhudssykdommer: Urtikaria, fotosensitiv dermatitt, håravfall
Sykdommer i lever og galleveier: Ikterus
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Rhinitt, astma
Psykiatriske lidelser: Søvnløshet, konsentrasjonsvansker
Øyesykdommer: Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint: Hørselskader

Sjeldne (>1/10.000, <1/1000):

Forstyrrelser i immunsystemet: Anafylaktiske reaksjoner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Trombocytopeni, granulocytopeni, leukopeni, aplastisk og hemolytisk anemi, agranulocytose.
Sykdommer i nyre og urinveier: Hematuri
Gastrointestinale sykdommer: Kolitt, perforasjoner
Hud og underhudssykdommer: Angioneurotisk ødem, epidermal nekrolyse bulløse reaksjoner, erythema multiforme
Sykdommer i lever og galleveier: Toksisk (i isolerte tilfeller fatal) hepatitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Eosinofil pneumonitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: Natriumretensjon
Psykiatriske lidelser: Psykiske forstyrrelser som glemsomhet, forvirring og lett uro
Nevrologiske sykdommer: Aseptisk meningitt.
Karsykdommer: Vaskulitt

Natriumretensjon er ikke rapportert i metabolske studier, men det er mulig at pasienter med mistenkt eller verifisert hjertesvikt løper større risiko ved medisinerings med naproksen.

Laboratieverdier:

Kan påvirke laboratorietester av 17-ketogene steroider og 5-HIAA i urin og bør derfor seponeres midlertidig i 48 timer før slike tester.

Svært sjeldne (<1/10.000)

Hud- og underhudssykdommer: Stevens Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse.

Sykdommer i nyre og urinveier: Glomerulonefritt, haematuri, interstitiell nefritt, nefrittisk syndrom, renal papillær nekrose.

Ukjent frekvens (kan ikke estimeres fra tilgjengelige data):

Hud- og underhudssykdommer: fiksert legemiddelutslett

Sykdommer i nyre og urinveier: Nyresvikt, nefropati, økt serumkreatinin

Ødem, hypertensjon og hjertesvikt er rapportert under behandling med NSAID.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av visse NSAID (spesielt i høye doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (for eksempel 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

Symptomer: Kvalme, brekninger, mavesmerter, øresus, takykardi. Ved høye doser desorientering, motorisk uro, evt. kramper.

Behandling: Ventrikkeltømming, kull. Antacida ved behov. Korreksjon av syre-basebalansen. Sørg for god diurese. Hemodialyse har ingen anvendelse pga. høy proteinbindingsgrad. For øvrig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Ikke-steroid antiinflammatorisk middel.

ATC-kode: M01A E02.

Virkningsmekanisme: Hemmer prostaglandinsyntesen.

Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt. Har effekt på hyperkontraktiliteten i uterus og senker forhøyet basaltonus. Prostaglandiner er involvert i eggøsning, bruk av prostaglandinsyntesehemmere kan derfor påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 4.4 og 4.6).

Farmakodynamiske effekter: Antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Raskt og fullstendig. Maks. serumkonsentrasjon etter ca. 2 timer for tablettene.

Distribusjon: Opptas bare i liten grad i vevene, hoveddelen gjenfinnes i blodet. Distribusjonsvolumet er ca. 0,1 liter/kg. Proteinbinding over 99 %.

Biotransformasjon: Metaboliseres vesentlig ved demetylering og konjugering.

Eliminasjon: Utskilles ca. 95 % i urinen, fortrinnsvis som inaktive metabolitter, ca. 10 % som uforandret naproksen. 1-2 % utskilles med fæces. Halveringstid 10-17 timer, gjennomsnittlig 13 timer, relativt uavhengig av dosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksiske studier har vist at administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere økte pre-og

postimplantasjonstap og embryo/føtal død. I tillegg er det rapportert økt forekomst av en rekke misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr gitt prostaglandinsyntesehemmer under organogenesen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumkarboksymetylstivelse, magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Proxan tabletter er pakket i blisterpakning.
Pakningsstørrelse: 20 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN (MT)

Karo Pharma AS
Østensjøveien 27
Postboks 6733, Etterstad
0609 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

Proxan 250 mg tabletter: 7353

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08.12.1988
Dato for siste fornyelse: 08.12.2003

10. OPPDATERINGSDATO

05.03.2024