

Naproxen Orifarm

M R F**Orifarm Generics AB**

Tablett 500 mg

(vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra och N500 präglat på båda sidor. Cirka 17,5 mm lång, 9 mm bred och 5,5 mm tjock.)

Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID

Aktiv substans:

Naproxen

ATC-kod:

M01AE02

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Naproxen Orifarm tablett 250 mg och 500 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-31.

Indikationer

Reumatoid artrit. Juvenil reumatoid artrit. Artros. Mb Bechterew.
Dysmenorré utan organisk orsak. Akuta anfall av migrän. Akuta

smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet, t.ex. huvudvärk, tandvärk, muskel- och ledvärk, ryggvärk. Feber vid förkylningssjukdomar.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- På grund av korsreaktion ska Naproxen Orifarm inte ges till patienter som fått symtom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur.
- Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet.
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforering relaterat till NSAID-användning.
- Aktivt eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera separata fall av visat magsår eller blödning).
- Levercirrhos.
- Svår hjärtsvikt och svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/minut).
- Tredje trimestern av graviditeten.

Dosering

Dosering

Behandlingen bör inledas med lägsta förmodade effektiva dos, för att senare kunna justeras med avseende på terapi-svar och eventuella biverkningar. Vid långtidsbehandling bör en låg underhållsdos eftersträvas.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Reumatiska sjukdomar och akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet

och feber vid förkylningssjukdomar:

Vuxna: 250-500 mg morgon och kväll, högst 1 000 mg/dygn.

Patienter med uttalad morgonstelhet och/eller nattvärk kan ges 500 mg vid sänggåendet. För patienter på underhållsdos 1 000 mg rekommenderas doseringen 1 tablett à 500 mg morgon och kväll.

Vissa patienter kan med fördel inta 750-1000 mg en gång per dag.

Vid dosering 1 000 mg som en dos rekommenderas intag på kvällen.

Barn över 5 år: ½ tablett à 250 mg (125 mg) morgon och kväll.

Riktvärde bör vara 10 mg/kg kroppsvikt och dag. Till barn över 50 kg ges vuxendos. Naproxen Orifarm rekommenderas inte till barn under 12 år vid akuta smärttillstånd.

Akuta anfall av migrän:

750 mg vid tecken på begynnande anfall, därefter 250 mg vid behov, dock högst 1250 mg första dygnet, därefter högst 1000 mg/dygn.

Dysmenorré:

250-500 mg vid behov, dock högst 1250 mg första dygnet, därefter högst 1000 mg/dygn. Behandlingen påbörjas vid första tecken på menstruationsbesvär.

Pediatrisk population

Reumatiska sjukdomar och akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet:

Barn över 5 år: ½ tablett à 250 mg (125 mg) morgon och kväll.

Riktvärde bör vara 10 mg/kg kroppsvikt och dag. Till barn över 50 kg ges vuxendos. Naproxen rekommenderas inte till barn under 12 år vid akuta smärttillstånd.

Äldre

En lägre dos rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion

Naproxen ska ges med lägsta effektiva dos till patienter med lätt nedsatt njurfunktion och njurfunktionen måste följas noggrant.

Naproxen ska om möjligt undvikas till patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning och är kontraindicerat vid allvarlig njurfunktionsnedsättning (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion

Naproxen ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet). Naproxen ska om möjligt undvikas till patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning och är kontraindicerat cirrotisk leversjukdom (se avsnitt Kontraindikationer).

Varningar och försiktighet

Det föreligger ett starkt samband mellan dosen och allvarliga gastrointestinala biverkningar. Samtidig användning av Naproxen Orifarm och andra NSAID, inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2 (COX 2-hämmare), bör undvikas. Risken för

biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt Dosering och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Försiktighet tillråds vid behandling av patienter med astma, inflammatoriska tarmsjukdomar, vid hematologiska rubbningar och koagulationsrubbningar samt vid behandling av patienter med mag-tarmsjukdomar i anamnesen. Vid behandling av patienter med lätt till måttlig hjärtsvikt, njursjukdom, hypertoni eller leversjukdom, speciellt vid samtidig diuretikabehandling, och vid behandling av äldre patienter måste risken för vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas.

Naproxen ska om möjligt undvikas hos patienter med måttlig till allvarlig njurfunktionsnedsättning eller allvarlig leversvikt. Försiktighet ska iakttas när behandling med naproxen inleds till patienter med avsevärd dehydrering. Som med andra NSAIDs har långtidsbehandling med naproxen orsakat papillär njurnekros och andra patologiska njurförändringar. Njurtoxicitet har också setts hos patienter för vilka renala prostaglandiner har en kompensatorisk roll i upprätthållandet av renal perfusion. Hos dessa patienter, kan administrering av NSAID orsaka en dosberoende reduktion i prostaglandinbildningen och sekundärt i renalt blodflöde, vilket kan påskynda en renal dekompenisering. De patienter som löper störst risk att drabbas av denna reaktion är de som har nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, de som behandlas med diuretika och ACE-hämmare och äldre patienter. Avbrytande av NSAID-behandling ger vanligtvis återhämtning till det tillstånd som rådde innan behandling påbörjades. Naproxen kan öka risken för försämrad njurfunktion i samband med

behandling med ACE-hämmare. Patienter med SLE löper en ökad biverkningsrisk.

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala.

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara fatala, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID och har inträffat oavsett behandlingstid, med eller utan varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid ökade doser av NSAID hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt Kontraindikationer Kontraindikationer), och hos äldre patienter. Patienter med nämnda riskfaktorer bör börja behandling på lägsta möjliga dos. Behandling med slemhinneskyddande läkemedel (t ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, men också för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan öka risken för att få gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt Interaktioner).

Patienter med anamnes på gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska informeras om att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen och att om sådana uppträder ta kontakt med sjukvården.

Det är också mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion. En studie antyder att mängden fritt naproxen i serum ökar hos äldre trots att den totala serumkoncentrationen är oförändrad. Det är oklart vad detta innebär, men försiktighet tillråds vid höga doser till äldre patienter.

Försiktighet bör iakttas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulcerationer eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt Interaktioner).

Behandling med Naproxen Orifarm skall avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration.

NSAID bör ges med försiktighet till patienter med anamnes på gastrointestinal sjukdom såsom ulcerös colit och Crohns sjukdom, då dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt Biverkningar).

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av coxiber och vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om data tyder på att användning av naproxen (1000 mg dagligen) kan medföra en lägre risk, kan viss risk inte uteslutas helt.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med naproxen efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med anamnes på hypertension och/eller hjärtsvikt, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats vid behandling med NSAID.

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt Biverkningar). Risken är störst i början av behandlingen att drabbas av denna typ av reaktioner, majoriteten av fall har inträffat under första behandlingsmånaden. Behandling med Naproxen Orifarm ska sättas ut vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i vattkoppor. Än så länge kan NSAID bidragande roll i försämringen av dessa infektioner inte uteslutas. Därför rekommenderas det att undvika behandling med Naproxen Orifarm vid vattkoppor.

För barn under 5 år föreligger ännu endast preliminära resultat från kliniska studier, varför behandling av denna åldersgrupp bör undvikas tills vidare.

Naproxen kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. Detta gäller för alla läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntes.

Naproxen kan påverka tester av 17-ketogena steroider och 5-HIAA i urin och bör tillfälligt utsättas 48 timmar före provtagning.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Följande kombinationer med Naproxen Orifarm bör undvikas:

Warfarin

NSAID-preparat hämmar trombocyttaggregationen och skadar slemhinnan i gastrointestinalkanalerna vilket torde öka risken för gastrointestinala blödningar hos patienter som står på antikoagulantia. Aktuella epidemiologiska studier visar att risken för blödande magsår är speciellt stor vid samtidig användning av NSAID och warfarin. Kombinationen bör därför undvikas. Man har nyligen visat att denna interaktion även kan ha en metabolisk komponent i det att NSAID och warfarin metaboliseras av samma enzym, CYP 2 C9. NSAID hämmar metabolismen av antikoagulantia in vitro. Interaktionspotentialen är störst för fenylbutazon följt av diklofenak och ibuprofen. Övriga medel är inte undersökta.

Kortikosteroider

Samtidig behandling ökar risken för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Trombocyttaggregationshämmare

Samtidig behandling ökar risken för gastrointestinal blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Metotrexat, högdos

Organiska syror såsom NSAID kan minska clearance av metotrexat som en följd av att den tubulära sekretionen av metotrexat hämmas samt av en viss metabolisk interaktion. Därför ska man vid *högdosbehandling med metotrexat* alltid undvika samtidig förskrivning av NSAID-preparat.

Tiklopidin

NSAID-preparat bör inte kombineras med tiklopidin på grund av additiv hämning av trombocytfunktionen.

NSAID-preparat och ASA

Naproxen i kombination med andra NSAID-preparat rekommenderas inte på grund av en ökad kumulativ risk för allvarliga NSAID-relaterade biverkningar.

Följande kombinationer med Naproxen Orifarm kan kräva dosanpassning eller speciell uppföljning av patienten:

Metotrexat, lågdos

Försiktighet bör iakttas om både NSAID och metotrexat ges inom 24 timmar, då plasmahalten av metotrexat kan öka och resultera i ökad toxicitet. Risken för en eventuell interaktion mellan NSAID-preparat och metotrexat måste således övervägas även vid lågdosbehandling med metotrexat. Möjligen är patienter med nedsatt njurfunktion en riskgrupp för denna interaktion. När kombinationsbehandling genomförs bör njurfunktionen följas.

Litium

Naproxen minskar litiums renala clearance. Härigenom stiger litiumhalterna i serum med upp till 40%. På grund av litiums mycket låga terapeutiska index bör kombinationen av litium och NSAID undvikas såvida inte frekventa kontroller av serumhalten av litium kan genomföras och eventuell reduktion av litiumdosen göras.

NSAID kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel.

Betareceptorblockerande medel

NSAID motverkar den antihypertensiva effekten av betareceptorblockerande medel. Dock är det främst indometacin som har studerats.

Ciklosporin

Administrering av NSAID samtidigt med ciklosporin anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyklin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

Loop-diuretika, tiazidderivat

NSAID (propionsyraderivat) har visats kunna motverka den diuretiska effekten av furosemid respektive bumetanid (loop-diuretika), möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. NSAID kan även minska den antihypertensiva effekten av tiazidderivat. Diuretika kan öka nefrotoxiciteten orsakad av NSAID

Probenecid

Probenecid anses förlänga halveringstiden av naproxen.

Takrolimus

Administrering av NSAID-läkemedel samtidigt med takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyclin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister

Ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, finns för patienter med nedsatt njurfunktion (tex dehydrerad patient och/eller äldre patient) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister ges samtidigt med NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas-2 hämmare. Kombinationen bör därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, speciellt äldre. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Klopidogrel

I experimentella studier ökade klopidogrel naproxeninducerade gastrointestinala blodförluster. Gäller sannolikt alla NSAID-preparat.

Den kliniska betydelsen av följande kombinationer med Naproxen Orifarm är ännu ej fastställd:

Antacida, kolestyramin eller föda kan fördröja absorptionen av naproxen utan att absorberad mängd minskar.

Graviditet

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för gastroschisis och hjärtmissbildning efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1% till cirka 1,5%. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre-och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av Naproxen Orifarm orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under den första och andra trimestern av graviditeten skall Naproxen Orifarm därför användas endast då det är absolut nödvändigt. Om Naproxen Orifarm används av en kvinna som försöker bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för Naproxen Orifarm under flera

dagar från och med graviditetsvecka 20. Naproxen Orifarm ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten (se ovan).
- Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:
- Ökad blödningstid, en anti-aggregerande effekt, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Ovanstående medför att Naproxen Orifarm är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Naproxen passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Trafik

Vid behandling med naproxen kan reaktionsförmågan nedsättas hos vissa patienter. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

Biverkningar

Gastrointestinala biverkningar såsom dyspepsi, magsmärtor och illamående är de mest frekvent rapporterade biverkningarna.

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, granulocytopeni, leukopeni, aplastisk och hemolytisk anemi, agranulocytos	
Immunsystemet			Angioneurotiskt ödem	Svåra överkänslighet-sreaktioner inklusive anafylaxi
Endokrinasytomet			Hyperglykemi	
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi	
Psykiska störningar		Insomnings-svårigheter, koncentrations-svårigheter	Kognitiva störningar, depression, mardrömmar, lätt oro	
Centrala och perifera			Aseptisk meningit	

nervsystemet	Dåsighet, yrsel, huvudvärk			
Ögon	Synstörningar			
Öron och balansorgan	Öronsusningar	Hörselnedsättning		
Hjärtat	Palpitationer		Hjärtsvikt, pulmonärt ödem	
Blodkärl	Vätskeretention, ödem		Vaskulit, hypertoni	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Astma, dyspné	Eosinofil pneumonit	
Magtarmkanalen	Dyspepsi, buksmärta, illamående, diarré, förstoppning, halsbränna, stomatit	Gastrointestinal blödning, magsår, ulcerativ stomatit	Kolit, försämring av ulcerös kolit, försämring av Crohns sjukdom, perforation, kräkningar, melena, esofagit, hematemes, gastrit, flatulens	Pankreatit

Lever och gallvägar		Leverpåverkan	Toxisk, i isolerade fall fatal, hepatit	
Hud och subkutan vävnad	Svettningar, exantem och huderosioner	Håravfall, urtikaria, fotosen sensitivitet inklusive pseudoporfyri		Svåra mukokutana hudreaktioner, t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Kramper, muskelsvaghet, myalgi	
Njurar och urinvägar		Njurpåverkan	Hematuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Törst	Feber		

Vid tecken på pseudoporfyri bör behandlingen avslutas och patienten följas upp.

Förhöjda leverfunktionsvärden har i vissa fall rapporterats för icke steroida antiinflammatoriska läkemedel.

Natriumretention har inte rapporterats i metaboliska studier, men det är möjligt att patienter med misstänkt eller verifierad hjärtsvikt löper större risk vid medicinering med naproxen.

Naproxen hämmar trombocyttaggregationen och förlänger blödningstiden.

Gastroduodenalsår, perforation eller gastrointestinal blödning kan ibland vara dödlig, särskilt hos äldre (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt och stroke, se avsnitt Varningar och försiktighet).

I sällsynta fall förekommer allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner i samband med vattkoppor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet

1 g till 7-åring gav inte några symtom. 12,5 och 25 g till vuxna som ventrikeltömts gav måttlig intoxikation. Dock har vuxna fått njurpåverkan efter 3,75-5 g och en annan utvecklade måttlig intoxikation efter 6,25 g. 12,5 g till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Symtom

Illamående, kräkningar, buksmärtor. Huvudvärk, yrsel, slöhet, tinnitus. Takykardi, palpitationer. Vid höga doser desorientering, motorisk oro, aggressivitet, eventuellt kramper. Njurpåverkan, metabolisk acidosis, eventuellt leverpåverkan. Hypoprotrombinemi. Eventuellt hypokalemi, leukocytos.

Behandling

Om befogat ventrikeltömning, kol. Antacida vid behov. Korrektion av syrabas- och elektrolyttrubbningar. Sörj för god diures. Vid kramper ges diazepam. Symtomatisk terapi.

Farmakodynamik

Naproxen är ett propionsyraderivat med det kemiska namnet (+)-2-(6-metoxi-2-naftyl) propionsyra. Naproxen är ett kvävefritt antiinflammatoriskt medel, som även har analgetiska och antipyretiska egenskaper. Antiinflammatoriska egenskaper har påvisats även på adrenalektomerade djur, vilket tyder på att effekten inte utövas via binjurarna. Den exakta mekanismen för den antiinflammatoriska verkan är inte känd.

Naproxen hämmar prostaglandinsyntesen. Naproxen har effekt på hyperkontraktiliteten i uterus och sänker förhöjt basaltonus i samband med dysmenorré. Naproxen förlänger blödningstiden, mätt enligt Ivys metod, och hämmar trombocyttaggregationen.

Naproxen hämmar den renala prostacyklinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt. Se under Kontraindikationer 'Kontraindikationer' respektive 4.4 'Varningar och försiktighetsmått'.

Farmakokinetik

Naproxen absorberas snabbt och fullständigt oavsett beredningsform.

Maximal plasmakoncentration uppnås efter cirka 2 timmar. Halveringstiden i plasma är 10-17 timmar. Steady state uppnås efter 4-5 doser. Absorptionen påverkas vanligen inte av samtidigt intag av antacida eller föda. Bindning till serumalbumin är >99% vid terapeutisk dos.

Distributionsvolymen är liten, cirka 0,1 l/kg kroppsvikt.

Naproxen ackumuleras inte i kroppen. Cirka 30% av naproxen metaboliseras till 6-O-desmetylnaproxen, som inte är farmakologiskt aktiv. Naproxen utsöndras huvudsakligen via urinen och endast i små mängder (1-2%) via feces.

Substansen kvarhålls till störste delen i blodbanan, bunden till albumin.

Hos människa återfinns huvudsakligen intakt naproxen i blodet.

Prekliniska uppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller naproxen 250 mg respektive 500 mg.

Förteckning över hjälpämnen

Povidon, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, mikrokristallin cellulosa.

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för naproxen är framtagen av företaget Grunenthal Sweden för Vimovo

Miljörisk: Användning av naproxen har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Naproxen bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Naproxen har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

PEC = 3.6 µg/L

$$\text{PNEC} = 15 \mu\text{g/L}$$

$$\text{PEC/PNEC} = 0.24$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on the following data:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

Where;

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS. There were sales of both naproxen (23980.4 kg) and naproxen sodium (0.0132 kg) in Sweden in 2016. Based on molecular weight the naproxen sodium sales are equivalent to 0.012 kg of naproxen, the values for naproxen are summed to calculate the total naproxen sales; A = 23980.412 kg

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilisation, hydrolysis or biodegradation). R = 0

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 L/day (ECHA default)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg)

$$\text{PEC} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 23980.412 \cdot (100 - R) = 3.6 \mu\text{g/L}$$

Metabolism and excretion

Naproxen is primarily metabolized in humans to form two main metabolites naproxen acyl glucuronide and 6-O-desmethyl-naproxen. 6-O-desmethyl-naproxen is excreted unchanged as well as conjugated with sulphate and glucuronic acid (Ref. 1). After oral administration, nearly all of the dose (>95%) has been reported to be excreted in the urine (Ref. 2). Only about 1% of the dose is excreted as naproxen and 6-O-desmethyl-naproxen, respectively (Ref. 3). 6-O-desmethyl-naproxen sulphate (DM-naproxen -O-sulphate) has been suggested to account for approximately 11% of the dose (Ref. 4), but is less than 1% as active as naproxen in animal models (Ref. 5). As such both 6-O-desmethyl naproxen and its conjugates are considered to be inactive.

Ecotoxicity Data for Naproxen Acid^a and Naproxen Sodium^b

Study Type	Method	Result	Ref
Toxicity to the cyanobacteria, <i>Anabaena flos-aquae</i> , growth inhibition test	OECD 201	72 hour NOEC _{(g} rowth rate) = 4.0 mg/L ^a 72 hour LOEC _{(g} rowth rate) = 8.7 mg/L ^a 72 hour EC50 _{(gr} owth rate) = 27 mg/L ^a	6

Study Type	Method	Result	Ref
		72 hour NOEC _(a_{uc}) = 1.1 mg/L ^a 72 hour LOEC _(a_{uc}) = 1.7 mg/L ^a 72 hour EC50 _(a_{uc}) = 12.3 mg/L ^a	
Toxicity to green algae, <i>Pseudokirchinella subcapitata</i> , growth inhibition test	ISO 8692	72 hour EC50 _(growth rate) = 39 mg/L ^b	7
	OECD 201	72 hour NOEC _(growth rate) = 6.2 mg/L ^a 72 hour LOEC _(growth rate) = 12 mg/L ^a 72 hour EC50 _(growth rate) > 35 mg/L ^a 72 hour NOEC _(yield) = 2.8 mg/L ^a	8

Study Type	Method	Result	Ref
		72 hour LOEC _(yields) = 6.2 mg/L ^a 72 hour EC50 _(yields) = 14.5 mg/L ^a	
Toxicity to green algae, <i>Desmodesmus subspicatus</i> , growth inhibition test	OECD 201	72 hour EC50 _(growth rate) = 39 mg/L ^a 72 hour EC50 _(yields) = 21 mg/L ^a	9
	92/69/EEC C.3	72 hour EC50 _(growth rate) = 656 mg/L ^b	10
		72 hour EC50 _(growth rate) > 320 mg/L ^b	11
Toxicity to the duck weed, <i>Lemna minor</i>	ISO 20079	7 day EC50 _(growth rate) = 24 mg/L ^b	11
Acute toxicity to the oligochaete, <i>Lumbriculus variegatus</i>	Non-standard method	96 hour NOEC _(symptoms of toxicity) = 3.2 mg/L ^a	12

Study Type	Method	Result	Ref
		96 hour LC50 (mortality) = 68 mg/L ^a	
Acute toxicity to the freshwater shrimp, <i>Gammarus pulex</i>	Non-standard method	96 hour NOEC (mortality and symptoms of toxicity) = 12 mg/L ^a 96 hour LC50 (mortality) = 110 mg/L ^a	13
Acute toxicity to the freshwater shrimp, <i>Hyalella azteca</i>	Non-standard method	96 hour LC50 (mortality) = 383 mg/L ^b	9
Acute toxicity to the sediment dwelling midge, <i>Chironomus riparius</i>	Non-standard method	48 hour NOEC (mortality) = 9.7 mg/L ^a 48 hour LC50 (mortality) = 110 mg/L ^a	14
Acute toxicity to the rotifer, <i>Brachionus calyciflorus</i>	ASTM E1440/91	24 hour LC50 (mortality) = 62 mg/L ^a	7

Study Type	Method	Result	Ref
		24 hour LC50 _(mortality) = 55 mg/L ^b	
Acute toxicity to the Beavertail fairy shrimp, <i>Thamnocephalus platyurus</i>	Thamno-toxkit	24 hour LC50 _(mortality) = 84 mg/L ^a	
		24 hour LC50 _(mortality) = 44 mg/L ^b	
Acute toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD 202	48 hour EC50 _(immobilisation) = 37 mg/L ^a	9
	EPS1/RM/11	48 hour EC50 _(immobilisation) > 0.032 mg/L ^a	15
	92/69/EEC C.2	48 hour EC50 _(immobilisation) = 174 mg/L ^b	11
		48 hour EC50 _(immobilisation) = 166 mg/L ^b	10
	EPA600/4-90/027		7

Study Type	Method	Result	Ref
Acute toxicity to the water flea, <i>Ceriodaphnia dubia</i>		48 hour EC50 (immobilisation) = 66 mg/L ^a	
		48 hour EC50 (immobilisation) = 45 mg/L ^a	
Acute toxicity to the fresh-water polyp, <i>Hydra attenuata</i>	Non-standard method	96 hour LC50 (mortality) = 22 mg/L ^a	16
Acute toxicity to rainbow trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD 203	96 hour LC50 (mortality) = 52 mg/L ^a	17
	Not specified	96 hour LC50 (mortality) = 690 mg/L ^b	9
Acute toxicity to bluegill sunfish, <i>Lepomis macrochirus</i>	Not specified	96 hour LC50 (mortality) = 560 mg/L ^b	
Chronic toxicity to the rotifer, <i>Brachionus calyciflorus</i>	ISO 20666	48 hour EC50 (population growth) = 0.56 mg/L ^a	7
Chronic toxicity to the water	EPS1/RM/12		

Study Type	Method	Result	Ref
flea, <i>Ceriodaphnia dubia</i>		7 day NOEC _(survival, reproduction) = 0.68 mg/L ^b	
		7 day NOEC _(survival, reproduction) > 0.032 mg/L ^a	15
	ISO20665	7 day NOEC _(survival, reproduction) = 0.33 mg/L ^a	7
Chronic toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD 211	21 day LOEC _(survival, reproduction, growth) = 0.47 mg/L ^a 21 day NOEC _(survival, reproduction, growth) = 0.15 mg/L ^a	18
Fish Early-Life Stage Toxicity with fathead minnow, <i>Pimephales promelas</i>	OECD 210	32 day LOEC _(hatch, survival, growth) > 1.0 mg/L ^a	19

Study Type	Method	Result	Ref
		32 day NOEC _(hatch, survival, growth) = 1.0 mg/L ^a	
Activated sludge, respiration inhibition test	OECD 209	3 hour NOEC = 32 mg/L ^a 3 hour EC50 > 100 mg/L ^a	20
Toxicity to the sediment dwelling midge, <i>Chironomus riparius</i>	OECD 218	28 day NOEC _(total emergence, development rate, sex ratio) = 25 mg/kg ^a dry weight 28 day LOEC _(total emergence, development rate, sex ratio) = 50 mg/kg ^a dry weight	21

^a Exposure conducted with Naproxen Acid

^b Exposure conducted with Naproxen Sodium

NOEC No Observed Effect Concentration

LOEC Lowest Observed Effect Concentration

EC50 the concentration of the test substance that results in a 50% effect

ECx the concentration of the test substance that results in a x% (e.g. EC50 = 50%) effect

LC50 the concentration of the test substance that results in a 50% mortality

Auc Area under curve

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Long-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. Therefore, the PNEC is based on the lowest No Observed Effect Concentration (NOEC). The lowest NOEC from a long-term test is 0.15 mg/L (equivalent to 150 µg/L) which was reported for *Daphnia magna* from an exposure to Naproxen acid. An assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref 22).

$$\text{PNEC} = 150 \text{ µg/L} / 10 = 15 \text{ µg/L}$$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC} = 3.6 \text{ µg/L}$$

$$\text{PNEC} = 15 \text{ µg/L}$$

$$\text{PEC/PNEC} = 0.24$$

In accordance with the fass.se guidance (Ref 23), the PEC/PNEC ratio decides the wording of the aquatic environmental risk phrase, and the risk phrase for PEC/PNEC = 0.24 reads as follows; “Use of

naproxen has been considered to result in low environmental risk” has been assigned.

In Swedish: Användning av naproxen har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Environmental Fate Data for Naproxen Acid^a and Naproxen Sodium^b

Study Type	Method	Result	Ref
Hydrolysis	OECD 111	<10% hydrolysis after 5 days at pH 3, 7 & 9 Estimated half-life ≥ 1 year ^a	24
Ready biodegradation	OECD 301B - CO ₂ Evolution (Modified Sturm Test)	Low test concentration (0.10 mg/L) Half-life =10 days ^a 65% mineralisation (¹⁴ CO ₂) after 28 days ^a High test concentration (0.50 mg/L)	25

Study Type	Method	Result	Ref
		Half-life =9.8 days^a 69% mineralisation (¹⁴CO₂) after 28 days^a Naproxen is biodegradable, but cannot be classified as “readily biodegradable”^a	
	OECD 301F - Manometric Respirometry	>91 % removal based on removal of parent compound within 7 days ^a	26
Inherent biodegradation	OECD 302C	Inherently biodegradable (mineralization rates as BOD/ThOD) long lag phase^a: 0 - 13 days = ≤ 4 %	9

Study Type	Method	Result	Ref
		Day 14 = 24 % Day 16 = 59 % Day 18 = 73 % Day 28 = 98 %	
Aerobic Mineralisation in Surface Water - Simulation Biodegradation Test	OECD 309 - suspended sediment test (1 g/L)	High organic matter sediment: Half-life =794 days at 0.010 mg/L ^a Half-life =836 days at 0.10 mg/L ^a Low organic matter sediment: Half-life =120 days at 0.010 mg/L ^a Half-life =709 days at 0.10 mg/L ^a	27
Preliminary Screening Test for Aerobic Transformation	OECD 308	High organic matter sediment:	28

Study Type	Method	Result	Ref
in Aquatic Sediment Systems		40% mineralisation ($^{14}\text{CO}_2$) after 14 days ^a Low organic matter sediment: 3% mineralisation ($^{14}\text{CO}_2$) after 14 days ^a	
Degradation Half-life	Field study, Lake Greifensee, Switzerland	Estimated half-life = 14 days ^a	29
Soil Adsorption Coefficient	Batch Equilibrium Method	Loamy sand soil pH 7.54, Log Koc = 2.45 ^a Sandy loam soil pH 7.06, Log Koc = 2.48 ^a Silty clay soil pH 7.48, Log Koc = 2.69 ^a Silt loam soil pH 7.14, Log Koc = 2.72 ^a	30

Study Type	Method	Result	Ref
Sludge Adsorption Coefficient	OPPTS 835.1110	$K_d < 10$ at 0.11 mg/L in activated sludge ^a	31
Bioconcentration Factor (Blood Plasma) in Rainbow Trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	Non-standard method	BCF = 22 - 28 L/Kg after 14 days uptake ^a	32

^a Exposure conducted with Naproxen Acid

^b Exposure conducted with Naproxen Sodium

BCF Bioconcentration Factor

BOD Biological oxygen demand

ThOD Theoretical oxygen demand

K_d Distribution coefficient for adsorption

K_{oc} Organic carbon normalized adsorption coefficient

Biodegradation

Naproxen is classified as not readily biodegradable; however, results show that after a lag phase in an OECD 301B and OECD 301F (Refs. 32, 35) naproxen undergoes almost complete primary biodegradation in the presence of sewage sludge. Naproxen was also rapidly degraded in aquatic sediments in an OECD 308 preliminary test (up to 40% mineralisation after 14 days, Ref. 33) but in comparison was relatively stable in water in an OECD 309 test (Ref. 31). Overall the weight of evidence suggests that the presence of sludge and sediment plays an important role in the

biotransformation of naproxen in the environment, and the phrase 'Naproxen is slowly degraded in the environment' reasonably reflects the available data.

In Swedish: Naproxen bryts ned långsamt i miljön.

Bioaccumulation Data

The octanol-water partition coefficient for naproxen, measured across the environmentally relevant pH range, are low (< 4) therefore, naproxen has low potential for bioaccumulation.

In Swedish: Naproxen *har låg potential att bioackumuleras*.

Physical Chemistry Data for Naproxen Acid^a and Naproxen Sodium^b

Study Type	Method	Result	Ref
Water solubility	Not specified	250 g/L ^b	33
	Not specified	15.9 mg/L at 25 °C ^a	34
	Potentiometric Titration	14 mg/L at 25°C ^a	35
Dissociation Constant	Not specified	pK _a = 4.15 ^a	36
Distribution Coefficient Octanol Water	OECD 107	pH 3, Log D = >1.34 ^a pH 7, Log D = 0.639 ^a pH 9, Log D = -1.16 ^a	37
	Not specified	pH < 2.18, Log P = 3.18 ^a	38
	Not specified	Log P = 3.24 ^a	35

^a Exposure conducted with Naproxen Acid

^b Exposure conducted with Naproxen Sodium

References

1. Simultaneous quantitative determination of naproxen, its metabolite 6-O-desmethylnaproxen and their five conjugates in plasma and urine samples by high-performance liquid chromatography on dynamically modified silica. Andersen J.V.; Hansen S.H. J Chromatogr. 1992 v10 n577 p325-33.

2. Naproxen-metabolism, excretion and comparative pharmacokinetics. Runkel R.; Forchielli E.; Boost G.; Chaplin M.; Hill R.; Sevelius H.; Thompson G.; Segre E. Scand J Rheumatol. Suppl 1973 v 2 p24-36.
3. The pharmacokinetics of naproxen, its metabolite O-desmethylnaproxen, and their acyl glucuronides in humans. Vree T. B.; Van Den Biggelaar-Martea M.; Verwey-Van Wissen C. P.; Vree M. L.; Guelen P. J. Br J Clin Pharmacol. 1993 v35 n5 p467-72.
4. Isolation and identification of 6-desmethylnaproxen sulfate as a new metabolite of naproxen in human plasma. Kiang C. H.; Lee C.; Kushinsky S. DrugMetab Dispos. 1989 v17 n1 p43-8
5. Carrageenan induced edema in the hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. Winter C. A.; Risley E. A.; Nuss G. W. Proc Soc Exp Biol Med 1962 v111 p544-9
6. Naproxen Acid: Toxicity to the Blue Green Alga, *Anabaena flos-aquae*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8098. June 2005.
7. Ecotoxicity of Naproxen and its Phototransformation Products. Isidori M.; Lavorgna M.; Nardelli A.; Parrella A.; Previtera L.; Rubino M. Sci. Total Environ. 2005 v348 p93-101.
8. Naproxen: Toxicity to the Green Alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0042. August 2009.
9. Deterministic and Probabilistic Acute-Based Environmental Risk Assessment for Naproxen for Western Europe. Straub J.O.; Stewart K.M. Environ. Toxicol. Chem. 2007 v26 n4 p795-806.
10. Mixture Toxicity of the Anti-inflammatory Drugs Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen and Acetylsalicylic Acid. Cleuvers M. Ecotox. Environ. Safety 2004 v59 p309-315.

- 11.** Aquatic Ecotoxicity of Pharmaceuticals Including the Assessment of Combination Effects. Cleuvers M. Toxicol. Lett. 2003 v142 n3 p185-194.
- 12.** Naproxen Acid: Acute Toxicity to *Lumbriculus variegatus*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8101. June 2005.
- 13.** Naproxen Acid: Acute Toxicity to *Gammarus pulex*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8099. June 2005.
- 14.** Naproxen Acid: Acute Toxicity to Larvae of *Chironomus riparius*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8100. June 2005.
- 15.** Pharmaceutically Active Compounds in Atlantic Canadian Sewage Treatment Plant Effluents and Receiving Waters, and Potential for Environmental Effects as Measured by Acute and Chronic Aquatic Toxicity. Brun G.L.; Bernier M.; Losier R.; Doe K.; Jackman P.; Lee H-B. Environ. Toxicol. Chem. 2006 v25 n8 p2163-2176
- 16.** An Investigation into the Acute and Chronic Toxicity of Eleven Pharmaceuticals (and their Solvents) Found in Wastewater Effluent on the Cnidarian, *Hydra attenuata*. Quinn B.; Gagne F.; Blaise C. Sci. Total Environ. 2008 v389 n2-3 p306-14
- 17.** Naproxen Acid: Acute Toxicity to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8097. June 2005.
- 18.** Naproxen: Chronic Toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0012. July 2009.

19. Naproxen: Determination of the Effect on the Early-Life Stage of the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0041. July 2009.
20. Naproxen: Effect on the Respiration Rate of Activated Sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8635. November 2008.
21. [14C]Naproxen: Determination of the Effects in a Sediment-Water System on the Emergence of *Chironomus riparius* using Spiked Sediment. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0067. November 2009.
22. ECHA, European Chemicals Agency. May 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment.
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requ
23. Fass.se (2012). Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se: Guidance for pharmaceutical companies
https://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmace
24. Naproxen: Hydrolysis as a Function of pH - Preliminary Results Summary. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BLS3474. January 2009.
25. [14C]Naproxen: 28 Day Ready Biodegradation. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0001. May 2009.
26. Naproxen: Determination of 28 Day Ready Biodegradability. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8662. December 2008.
27. [14C]Naproxen: Aerobic Mineralisation in Fresh Surface Water. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0058. November 2009.

28. [14C]Naproxen: Preliminary Screening Test for Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8695. July 2009.
29. Occurrence and Fate of Carbamazepine, Clofibric Acid, Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, and Naproxen in Surface Waters. Tixier C.; Singer H.P.; Oellers S.; Muller S.R. Environ. Sci. Technol. 2003 v37 n6 p1061-1068.
30. Degradation and Adsorption of Selected Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Agricultural Soils. Xu J.; Wu L.; Chang A.C. Chemosphere 2009 v77 n10 p1299-1305.
31. Naproxen: Activated Sludge Sorption Isotherm. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0044. July 2009.
32. Therapeutic Levels of Levonorgestrel Detected in Blood Plasma of Fish: Results from Screening Rainbow Trout Exposed to Treated Sewage Effluents. Fick J.; Lindberg R.H.; Parkkonen J.; Arvidsson B.; Tysklind M.; Joakim Larsson D.G. Environ. Sci. Technol. 2010 v44 n7 p2661-2666.
33. Safety Data Sheet for Naproxen Sodium, Hoffmann-La Roche 2011. P
34. hysProp Database, Syracuse Research Corporation.
35. pH-Metric Solubility 2: Correlation Between the Acid-Base Titration and the Saturation Shake-Flask Solubility pH Methods. Avdeef A.; Berger C.M.; Brownell C. Pharm Res. 2000 v17 p85-89.
36. American Hospital Formulary Service - Drug Information 93. p1188-1193 Naproxen, Naproxen Sodium. McEvoy G.K. (Editor), Amer. Soc. Hosp. Pharm. Inc. 1993.

37. Naproxen: Determination of n-Octanol-Water Partition Coefficient. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0033. July 2009.
38. Aquatic Environmental Assessment of the Top 25 English Prescription Pharmaceuticals. Jones O.A.H.; Voulvoulis N.; Lester J.N. Water Res. 2002 v36 p5013-5022.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tabletter

250 mg: vit, cylindrisk, biplan tablett med avfasade kanter.

Brytskåra på ena sidan och N250präglat på den andra, cirka 10 mm i diameter och 3,5 mm tjock. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

500 mg: vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra och N500präglat på båda sidor. Cirka 17,5 mm lång, 9 mm bred och 5,5 mm tjock. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

Tablett 250 mg vit, cylindrisk, biplan tablett med avfasade kanter. Brytskåra på ena sidan och N250präglat på den andra, cirka 10 mm i diameter och 3,5 mm tjock.

10 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

20 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

100 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Tablett 500 mg vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra och N500 präglat på båda sidor. Cirka 17,5 mm lång, 9 mm bred och 5,5 mm tjock.

100 tablett(er) blister, 159:68, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

50 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*