

Naproxen Orifarm

M (Rx) EF

Orifarm Generics AB

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.)

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: 2018-09-11

Indikationer

Reumatoid artrit. Juvenil reumatoid artrit. Artros. Mb Bechterew. Dysmenorré utan organisk orsak. Akuta anfall av migrän. Akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

På grund av korsreaktion skall Naproxen Orifarm inte ges till patienter som fått symptom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av ickesteroid natur.

Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet.

Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation i samband med NSAID-behandling.

Aktivt, eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller fler distinkta episoder av påvisad ulceration eller blödning).

Levercirrhos.

Svår hjärtsvikt och svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/minut).

Tredje trimestern av graviditeten.

Dosering

Behandlingen bör inledas med lägst förmodade effektiva dos, för att senare kunna justeras med avseende på terapivar 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 Varningar och försiktighet).

Reumatiska sjukdomar och akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet

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 dock inta 750-1000 mg en gång per dag. Vid dosering 1 000 mg som engångsdos rekommenderas intag på kvällen.

Akuta anfall av migrän

Initialt 750 mg, sedan 250 mg vid behov. Maximaldos 1250 mg per dygn. Det är väsentligt att Naproxen Orifarm tas vid första tecken på migrän.

Dysmenorré

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

Pediatrik population

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 vid akuta smärttillstånd.

Varningar och försiktighet

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 under Dosering och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

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 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 under 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.

En studie antyder att mängden fritt naproxen i serum ökar hos äldre trots att den totala serumkoncentrationen är oförändrad. Konsekvenserna, t ex gastrointestinal blödning och/eller perforation, blir ofta allvarigare och kan uppträda när som helst under behandlingen utan varningssymtom och utan att de förekommit tidigare.

Försiktighet skall iakttas vid behandling av patienter med astma, SLE, hematologiska rubbningar, koagulationsrubbningar eller inflammatoriska tarmsjukdomar.

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 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 Biverkningar).

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

Vid behandling av patienter med njursjukdom eller leversjukdom, speciellt vid samtidig diuretikabehandling, måste risken för

vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas. Naproxen kan öka risken för försämrad njurfunktion i samband med behandling med ACE-hämmare.

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 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 avvaktan på ytterligare klinisk dokumentation rekommenderas ej behandling av barn under 5 år med Naproxen Orifarm.

Naproxen kan minska fertiliteten (tillfälligt och under pågående användning) och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. Hos kvinnor med problem att bli gravida eller som genomgår fertilitetsutredning bör utsättande av Naproxen övervägas.

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

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 vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid

långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel 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.

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.

Interaktioner

Följande kombinationer med Naproxen Orifarm bör undvikas:

Warfarin

NSAID-preparat hämmar trombocyttaggregationen och skadar slemhinnan i gastrointestinalkanalen 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 dikumarolgruppen metaboliseras av samma enzym, CYP 2 C9. NSAID hämmar metabolismen av

antikoagulantia in vitro. Interaktionspotentialen är störst för fenylobutazon följt av diklofenak och ibuprofen. Övriga medel är inte undersökta.

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 skall man vid *högdosbehandling med metotrexat* alltid undvika samtidig förskrivning av NSAID-preparat.

Tiklopidin

NSAID-preparat bör ej 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 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 litium-halterna 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.

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 prostacyclin 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.

Probenecid

Probenecid anses förlänga halveringstiden av naproxen.

NSAID kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel.

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 Varningar och försiktighet).

Kortikosteroider

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

Trombocyttaggregationshämmare

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

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.

Klopidogrel

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

Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI

SSRI och NSAID medför var för sig en ökad blödningsrisk, t.ex. från gastro-intestinalkanalen. Denna risk ökar vid kombinationsbehandling. Mekanismen kan eventuellt sammanhålla med ett minskat upptag av serotonin i trombocyterna.

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.

Acetylsalicylsyra

Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen under mer än en dag i följd kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocytaktiviteten. Denna hämning kan kvarstå i upp till flera dagar efter avslutad behandling med naproxen. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är okänd.

Graviditet

Kategori C.

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal utveckling/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. Under den första och andra trimestern av graviditeten skall Naproxen Orifarm 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.

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

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

- Ökad blödningstid beroende på en antiaggregationseffekt hos trombocyterna, 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

Grupp II.

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

Trafik

Vid behandling med naproxen kan biverkningar som synstörningar och yrsel förekomma. Detta bör beaktas vid tillfällen då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

Biverkningar

Biverkningarna är i huvudsak kopplade till den farmakologiska effekten av naproxen på prostaglandinsyntesen. 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Infektioner och infestationer			Aseptisk meningit
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, granulocytopeni, leukopeni, aplastisk och

			hemolytisk anemi, agranulocytos.
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi
Psykiska störningar		Insomnings-svårigheter, koncentrations-svårigheter	Kognitiva störningar, depression, mardrömmar, lätt oro
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet, yrsel, huvudvärk		Kramper
Ögon	Synstörningar		
Öron och balansorgan	Öronsusningar	Hörselnedsättning	
Hjärtat	Palpitationer		Hjärtsvikt
Blodkärl			Vaskulit, hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Astma, dyspné	Eosinofil pneumonit, pulmonärt ödem
Magtarmkanalen	Dyspepsi, buksmärta, illamående, diarré,	Gastrointestinal blödning, magsår, ulcerativ stomatit	Kolit, försämring av ulcerös kolit, försämring av Crohn's sjukdom,

	förstoppning, halsbränna, stomatit		perforation,kräg ningar, melena, esofagit, pankreatit, hematemes, gastrit,flatulens
Lever och gallvägar		Leverpåverkan	Toxisk hepatit (i isolerade fall fatal)
Hud och subkutan vävnad	Exantem och huderosioner	Urtikaria, fotosensitivitet inklusive pseudoporfyri	Svåra mucocutana hudreaktioner t ex Stevens-Johnson s syndrom, angioneurotiskt ödem, erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletal a systemet och bindväv			muskelsvaghet, myalgi
Njurar och urinvägar		Njurdpåverkan	Hematuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället	Vätskeretention, ödem, törst och svettningar	Håravfall, feber	

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

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 ej 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 (till exempel hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt *Varningar och försiktighet*).

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet

1 g till 7-åring gav ej 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 utvecklad 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. 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 i övrigt.

Farmakodynamik

Naproxen Orifarm tillhör gruppen ickesteroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID). Naproxen är ett propionsyraderivat med det kemiska namnet (+)-2-(6-metoxi-2-naftyl) propionsyra. Naproxen har även analgetiska och antipyretiska egenskaper.

Naproxen hämmar prostaglandinsyntesen. Naproxen har effekt på hyperkontraktiliteten i uterus och sänker förhöjt basaltonus i samband med dysmenorré. Naproxen förlänger blödningstiden 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 Kontraindikationer respektive Varningar och försiktighet.

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

En tablett innehåller naproxen 250 mg respektive 500 mg samt povidon, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, mikrokristallin cellulosa.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för naproxen är framtagen av företaget Pharmanovia för Naprosyn® Entero

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

$PEC/PNEC = 0.59/0.64 = 0.92$ for Naproxen which means that the phrase 'Use of the medicine has been considered to result in low environmental risk.' is used for Level 1 and 2.

The PEC is based on the following data:

A = 11893.6 kg Naproxen (use data from Läkemedelsstatistik AB, LSAB, 2010)

$$PEC = 1.5 \times 10^{-6} \times 11893.6 \times (100-67) = 0.59 \mu\text{g/l}$$

Ecotoxicological studies: [5]

Green alga (*Desmodesmus subspicatus*):

ErC50 72 h = 39 000 $\mu\text{g/l}$ (OECD 201)

NOEC 72 h = 3 900 $\mu\text{g/l}$ (OECD 201)

Water-flea (*Daphnia magna*):

EC50 48 h = 37 000 µg/l (OECD 202)

Water-flea chronic (*Ceriodaphnia dubia*):

chronic NOEC 192 h = 32 µg/l (Environment Canada Method)

Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*):

LC50 96 h = 52 000 µg/l (OECD 203)

Micro-organisms:

NOEC = 30 000 µg/l (toxicity control in inherent biodegradation test)

The PNEC is based on the following data:

The PNEC is based on the lower of two chronic NOECs available (water-flea, *Ceriodaphnia*) and 50 is the assessment factor used.

$PNEC = 32/50 = 0.64 \mu\text{g/l}$

Degradation:

Naproxen is not readily biodegradable, however, it is inherently biodegradable and actual, measured elimination rates in various sewage works range from 0% to >99%, with a median of approximately 67%. Moreover, naproxen in surface waters is short-lived, due to biodegradation and photolysis in superficial layers (which is *not* included in the above PEC calculation). A surface water half-life in late summer in Switzerland at ~47° N was determined at 14 days. Hence, naproxen is rapidly degraded in sewage works and surface waters and is nonpersistent. [5]

Bioaccumulation:

Naproxen has no significant bioaccumulation potential, with measured logD values below 1.1 at pH 6.5–7.4.

Excretion/metabolism:

Subsequent to oral application, naproxen shows rapid uptake, very high bioavailability (~99%) and equally high plasma protein binding. The plasma half-life is around 14 (12–15) h, longer in older people. Approximately 30% of absorbed naproxen undergoes Phase I metabolism through 6-O-demethylation in liver microsomes, which is mediated by cytochrome P450 (CYP) enzyme isoforms CYP2C9 and CYP1A2. Both the approximately 70% native and the 30% 6-O-desmethyl naproxen subsequently undergo Phase II metabolism by conjugation. Excretion of naproxen in man is mainly (≥95%) by urinary pathway in the form of glucuronic acid or other conjugates of native and 6-O-desmethyl naproxen. [3, 4]

<i>Identification and characterisation</i>	
CAS number	26159-34-2 Naproxen sodium [1] 22204-53-1 Naproxen acid [2]
Molecular weight	252.24 Naproxen sodium [1]
Brand name	Naprosyn, Naprosyn Entero
<i>Stability/degradation</i> (Naproxen acid)	
Ready biodegradability	not readily, literature; readily, own data [5]
Inherent biodegradability	10% 13 d, >60% 17 d, 98% 28 d; OECD 302C [2]
Other degradation information	~67 (0–99)% removal/biodegradation in sewage works, literature [5]

Identification and characterisation	
	t ¹ / ₂ surface waters (Aug-Oct, Switzerland) = 14 d [6]
Photodegradation	90% 72 h, algal medium, algal light cabinet, OECD 201 [5]
Hydrolysis	no hydrolysable bonds
Accumulation/adsorption (Naproxen acid)	
logPow (pH < 2.18!)	3.18 [2]
logD (pH 6.5)	0.98-1.06 [7]
logD (pH 7.4)	0.23-0.33 [8, 9]
K _{OC}	<=727 pH sensitive QSAR
Sorption	no significant sorption in actual sewage works [10]
BCF	<10; <80 pH sensitive QSAR
Physico-chemical properties	
Aqueous solubility	250000 mg/l Naproxen-Na 15.9 mg/l Naproxen acid [2]
Dissociation constant, pK _a	4.15 Naproxen acid [2]
Melting point	255 °C [2]
Vapour pressure	ND
Boiling point	ND
K _H	3.39*E-10 atm*m ³ /mol QSAR Naproxen acid
Ecotoxicological data (Naproxen acid)	
Algal growth inhibition	31.82 mg/l 72h EbC50 ISO8692 <i>Pseudokirchneriella subcap.</i> [11]
	21/39 mg/l 72h Eb/rC50 OECD201 <i>Desmodesmus subspicatus</i> [5]

Identification and characterisation	
	3.9 mg/l 72h NOEC OECD 201 <i>D. subspicatus</i> [5]
Daphnia acute immobilisation	37 mg/l 48h EC50 OECD 202 <i>Daphnia magna</i> [5]
	10 mg/l 48h NOEC OECD 202 <i>D. magna</i> [5]
	0.032 mg/l 8d NOEC ECM <i>Ceriodaphnia dubia chronic</i> [12]
Fish acute toxicity	52 mg/l 96h LC50 OECD 203 <i>Oncorhynchus mykiss</i> [5]
	32 mg/l 96h NOEC OECD 203 <i>O. mykiss</i> [5]
Micro-organism inhibition	30 mg/l 14d NOEC OECD302C activated sludge [5]
Aquatic macrophytes inhibition	24.2 mg/l 7d EC50 <i>Lemna</i> , Naproxen-Na [5]
PBT/vPvB Assessment	
P: Freshwater half-life	14 d, based on measured half-life in Swiss lake [6]
Sediment half-life	d, based on
Persistence criteria fulfilled?	not P
B: BCF (experimental)	
alternatively, base or acid?	a
alternatively, logD _{OW} (pH 7)	0.329387, logDow < 3 [7, 8, 9]
Bioaccumulation criteria fulfilled?	no significant bioaccumulation potential
T: chronic NOEC < 0.01 mg/l?	no data on T
CMR substance?	n not CMR [1, 2]

<i>Identification and characterisation</i>	
Endocrine-disrupting effects?	no data on ED
T criteria fulfilled?	no or incomplete data on T criteria
PBT Assessment:	not PBT
<i>Initial PEC according to fass.se</i>	
Annual use in Sweden, A:	11893.6 kg/a [information from LIF 2010]
Excretion	
Excretion as parent	70 % (if not filled in/unknown, 100% is assumed by default)
Excretion as metabolite 1	30 %, with 100 % pharmacological activity compared to parent
Excretion total, E:	100 %, calculated as pharmacological activity of parent
Removal rate in STP, R:	67 %, based on literature data [5]
PEC = $1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (E/100) \cdot (100 - R)$ =	0.5887 µg/l
<i>Initial PNEC according to EU TGD</i>	
Lowest ecotox effect value, LEEV:	0.032 mg/l chronic NOEC <i>Cerioda phnia</i>
Assessment factor, AF:	50 chronic NOECs for algae and daphnids available
PNEC = LEEV/AF=	0.64 µg/l
PEC/PNEC ratio	0.920 0.1 <PEC/PNEC <= 1
<i>PBT Assessment</i>	<i>not PBT</i>

References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2005): Safety Data Sheet for Naproxen sodium, 19.12.2005.
2. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2004): Safety Data Sheet for Naproxen, 20.12.2004.
3. Hradman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A (1996): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. McGraw-Hill, New York.
4. Miners JO, Coulter S, Tukey RH, Veronese ME, Birkett DJ (1996): Cytochromes P450, 1A2 and 2C9 are responsible for the human hepatic O-demethylation of R- and S-naproxen. *Biochem Pharmacol* 51(8):1003-1008.
5. Straub JO, Stewart KM (2007): Deterministic and Probabilistic Acute-Based Environmental Risk Assessment for Naproxen for Western Europe. *Environ Toxicol Chem* 26(4): 795-806.
6. Tixier C, Singer HP, Oellers J, Müller SR (2003): Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen and naproxen in surface waters. *Environ Sci Technol* 37(6):1061-1068.
7. ACD/logD Suite (1997): Results of titrometric and shake-flask measurements on selected drugs compared to ACD/logD predictions. Poster, AAPS, Boston, Nov 1997, http://www.acdlabs.co.uk/products/phys_chem_lab/logd/exp2.html.
8. Perlovich GL, Kurkov SV, Kinchin AN, Bauer-Brandl A (2004): Solvation and hydration characteristics of ibuprofen and acetylsalicylic acid. *AAPS Pharm Sci* 6(1):1-9.
9. Zhu C, Jiang L, Chen T-M, Hwang K-K. 2002. A comparative study of artificial membrane permeability assay for high throughput profiling of drug absorption potential. *Eur J Med Chem* 37:399-407.

10. Joss A, Alder AC, Felis E, Gödel A, Herrmann N, Hoffmann B, Löffler D, McArdell CS, Siegrist H, Ternes T, Zabczynski S, Clara M, Kreuzinger N, Strenn B (2005): fate of pharmaceuticals, hormones and fragrances in full scale wastewater treatment; are predictions based on lab-scale experiments reliable? Presentation, 15th SETAC Europe Annual Conference, Lille. // Joss A, Carballa M, Kreuzinger N, Siegrist H, Zabczynski S (2006): Wastewater treatment. In Ternes TA, Joss A, eds (2006): Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances; The challenge of micropollutants in urban water management. IWA Publishing, London, pp. 243–292.
11. Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Parelly A, Previtiera L, Rubino M (2005) Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. *Sci Tot Envir* 346: 87–98.
12. Brun GL, Bernier M, Losier R, Doe K, Jackman P, Lee H-B (2006): 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. *Environ Toxicol Chem* 25(8): 2163–2176.

Note

ND = no data; QSAR = QSAR-modelled (EPISuite, SPARC, ACD Solaris); AMC = average measured concentration; ECM = Environment Canada method; NC = nominal concentration; SC = saturation concentration.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förpackningsinformation

Tablett 250 mg vit, cylindrisk, biplan tablett med avfasade kanter. Brytskåra på ena sidan och N250 präglad 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 för
närvarande 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.*

50 tablett(er) blister, 96:-, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska,
tandläkare

100 tablett(er) blister, 155:44, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska,
tandläkare