

Naprocur

M R F

Evolan

Enterotablett 500 mg

(Vit eller nästan vit, rund, kupad tablett med en diameter på 13 mm.)

Antiflogistikum med analgetisk och antipyretisk effekt

Aktiv substans:

Naproxen

ATC-kod:

M01AE02

Läkemedel från Evolan omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Naprocur enterotablett 250 mg och 500 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2018-09-07.

Indikationer

Reumatoid artrit. Artros. Mb Bechterew.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnittet Innehåll.
- På grund av korsreaktion skall Naprocur ej ges till patienter som fått överkänslighetsreaktioner i form av astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur (NSAID).
- Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet.
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation, relaterad till tidigare NSAID-behandling.
- Aktivt eller anamnes på återkommande peptiskt ulcus/blödning (två eller flera episoder av bekräftad ulcus eller blödning).
- Levercirros
- Svår hjärtsvikt
- Svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/min)
- Tredje trimestern av graviditeten

Dosering

Behandlingen bör inledas med lägsta 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 avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

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

Patienter med uttalad morgonstelhet och/eller nattvärk 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 750–1 000 mg en gång per dag.

Naprocur rekommenderas ej till barn. Naprocur är avsett för behandling av icke akuta tillstånd. Enterotabletten får ej delas utan sväljes hela.

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 Kontraindicerat vid allvarlig njurfunktionsnedsättning 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

Kombinationen av Naprocur tillsammans med andra NSAID-preparat, inklusive selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare, vid samma doseringstillfälle bör undvikas. Risker 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).

Gastrointestinal blödning, ulcus eller perforation, vissa med fatal utgång, har rapporterats med alla typer av NSAID-preparat, inklusive Naprocur, när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Vid behandling av patienter med lätt till måttlig hjärtsvikt, njursjukdom eller leversjukdom, speciellt vid samtidig diuretikabehandling, 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.

Naprocur kan öka risken för försämrad njurfunktion i samband med behandling med ACE-hämmare. Patienter med SLE löper en ökad biverkningsrisk.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med astma, inflammatoriska tarmsjukdomar och vid hematologiska- och koagulationsrubbningar. Patienter med SLE löper en större risk för aseptisk meningit (och dess neurologiska följsjukdomar) vid intag av NSAID. Naprocur kan öka risken för försämrad njurfunktion i samband med behandling med ACE-hämmare.

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala. En studie antyder att mängden fritt naproxen i serum ökar hos äldre trots att den totala serumkoncentrationen är oförändrad. Det är också mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion.

Risken för gastrointestinal blödning, ulcus eller perforation är högre med ökad NSAID-dos hos patienter som tidigare haft ulcus, särskilt om den varit komplicerad med blödning och perforation (se avsnitt Kontraindikationer) och hos äldre patienter. Dessa patienter ska påbörja sin behandling med den lägsta möjliga dos som finns tillgänglig. Kombinationsbehandling med skyddande medel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter och även för patienter som behöver samtidig behandling

med lågdos acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för att få gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt Interaktioner).

NSAID-preparat bör ges med försiktighet till patienter med en sjukdomshistoria av inflammatoriska tarmsjukdomar (ulcerativ kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa tillstånd kan försämrats (se avsnitt Biverkningar). Patienter som tidigare har drabbats av gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska informeras om att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinal blödning) särskilt i början av behandlingen och att om sådana uppträder ta kontakt med sjukvården. Behandling med Naprocur ska avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration.

Försiktighet bör iakttas hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för ulcus eller blödning, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocyttaggregationshämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt Interaktioner)..

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 (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Även

om data tyder på att användning av naproxen (1000 mg dagligen) kan medföra en lägre sådan risk, kan viss risk inte helt uteslutas.

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.

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID-preparat (se avsnitt Biverkningar). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Behandlingen med Naprocur bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

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

Användning av Naprocur, som alla läkemedel som hämmar cyclooxygenas / prostaglandinsyntes, kan minska fertiliteten och

rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. För kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller genomgår utredning för infertilitet ska utsättning av Naprocur övervägas.

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

Interaktioner

Följande kombinationer med Naprocur 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 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:

Ökad risk för gastrointestinala sår eller blödningar (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 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 Naprocur 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 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. 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 (t.ex. 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).

Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI

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

Klopidogrel

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

Den kliniska betydelsen av följande kombinationer med Naprocur 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 fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschisis 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 ska Naprocur användas endast då det är absolut nödvändigt. Om Naprocur används av en kvinna som önskar 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 trombocytterna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Ovanstående medför att Naprocur är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Grupp II.

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

Fertilitet

Det finns bevis för att läkemedel som hämmar cyklogenas/prostaglandinsyntesen, kan minska fertiliteten genom en påverkan på ovulationen. Påverkan är reversibel och upphör när behandlingen avslutats.

Trafik

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

Biverkningar

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

Organsystem	Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Hjärtat	Palpitationer		Hjärtsvikt
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni Granulocytopeni Leukopeni Aplastisk och hemolytisk anemi Agranulocytos
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet Huvudvärk Yrsel		Kramper
Ögon	Synstörningar		
Öron och balansorgan	Öronsusningar	Hörselnedsättni ng	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Astma Dyspné	Eosinofil pneumonit Pulmonärt ödem
Magtarmkanale n	Dyspepsi Buksmärtor Illamående	Gastrointestinal blödning Magsår	Kolit Perforation Kräkningar

Organsystem	Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
	Diarré Förstoppning Halsbränna Stomatit	Ulcerativ stomatit Gastrit	Melena Esofagit Pankreatit Hematemes Flatulens Försämring av ulcerös kolit Försämring av Crohns sjukdom
Njurar och urinvägar		Njurpåverkan	Hematuri
Hud och subkutan vävnad	Exantem Svettningar Huderosioner	Urtikaria Fotosensitivitet inklusive psuedoporfyri Håravfall	Svåra mucocutana hudreaktioner t ex Stevens Johnsons syndrom Erythema multiforme Toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletal a systemet och bindväv			Muskelsvagheter Myalgi
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi

Organsystem	Vanlig (≥1/100, <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynt (≥1/10 000, <1/1 000)
Infektioner och infestationer			Aseptisk meningit
Blodkärl			Hypertoni, Vaskulit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Törst Ödem Vätskeretention	Feber	
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion Angioneurotiskt ödem
Lever och gallvägar		Leverpåverkan	Toxisk, i isolerade fall fatal hepatit
Psykiska störningar		Insomningssvårigheter Koncentrationssvårigheter	Kognitiva störningar Depression Mardrömmar Lätt oro

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

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

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).

Natriumretention har ej rapporterats i metaboliska studier, men det är möjligt att patienter med misstänkt eller verifierad hjärtsvikt löper större risk vid medicinering med Naprocur. Naproxen hämmar trombocyttaggregationen och förlänger blödningstiden.

Gastroduodenalsår, perforation eller gastrointestinal blödning kan ibland vara dödlig, särskilt hos äldre (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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet: 500 mg till 2-åringar gav ej några symtom. Ca 2,5 g till 3-åring gav lindrig intoxikation. 1 g till 7-åring samt 5 g till vuxna gav ej några symtom. Dock har doser under 5 g i enstaka fall givit njurpåverkan. 12-42 g till vuxna gav i regel måttlig intoxikation. 60 g till vuxen gav allvarlig intoxikation (kramper, acidosis).

Symtom: Illamående, kräkningar, buksmärtor. Huvudvärk, yrsel, slöhet, tinnitus. Takykardi, palpitationer. Vid höga doser desorientering, motorisk oro, agitation, medvetandepåverkan, kramper, hypotension, metabolisk acidosis. Viss risk för njurpåverkan efter ett par dygn, ev. leverpåverkan.

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

Farmakokinetik

Enterotabletten sönderfaller i tunntarmen där naproxen absorberas snabbt och fullständigt. Absorptionshastigheten är mycket varierande (4-24 timmar) och är beroende av magtömningshastighet och födointag. Tiden för maximal plasmakoncentration är därför varierande och fördröjes vid intag i samband med måltid. Vid fasta har t_{max} värden mellan 4-7 timmar erhållits (medianvärden). Halveringstiden i plasma är 10-17 timmar. Steady state uppnås efter 4-5 doser. Bindning till serumalbumin är >99% vid terapeutisk dos. Distributionsvolymen är ca 0,1 l/kg kroppsvikt. Cirka 30% av naproxen metaboliseras till den farmakologiskt inaktiva metaboliten 6-O-desmetylnaproxen. Naproxen utsöndras huvudsakligen via urinen och endast i små mängder (1-2%) via feces.

Prekliniska uppgifter

Det finns ingen preklinisk information som bedöms vara av betydelse för den kliniska säkerheten utöver den information som ges i andra delar av produktresumén.

Innehåll

1 enterotablett innehåller naproxen 250 mg respektive 500 mg.

Hjälpämnen:

tablettkärna: povidon, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat.

filmdragering: metakrylsyra - etylakrylatsampolymer, polysorbat 80, natriumlaurilsulfat, trietylcitrat, talk och simetikon.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för naproxen är framtagen av företaget AstraZeneca 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

PNEC = 15 µg/L

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) (growth rate) = 4.0 mg/L ^a 72 hour LOEC _(g) (growth rate) = 8.7 mg/L ^a 72 hour EC50 _(gr) (rowth rate) = 27 mg/L ^a 72 hour NOEC _(a) (uc) = 1.1 mg/L ^a 72 hour LOEC _(a) (uc) = 1.7 mg/L ^a	6

Study Type	Method	Result	Ref
		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 _(gr_{owth rate}) = 39 mg/L ^b	7
	OECD 201	72 hour NOEC _(gr_{owth rate}) = 6.2 mg/L ^a 72 hour LOEC _(gr_{owth rate}) = 12 mg/L ^a 72 hour EC50 _(gr_{owth rate}) > 35 mg/L ^a 72 hour NOEC _(y_{ield}) = 2.8 mg/L ^a 72 hour LOEC _(y_{ield}) = 6.2 mg/L ^a 72 hour EC50 _(y_{ield}) = 14.5 mg/L ^a	8
	OECD 201		9

Study Type	Method	Result	Ref
Toxicity to green algae, <i>Desmodesmus subspicatus</i> , growth inhibition test		72 hour EC50 (growth rate) = 39 mg/L ^a 72 hour EC50 (yield) = 21 mg/L ^a	
	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 96 hour LC50 (mortality) = 68 mg/L ^a	12
	Non-standard method	96 hour NOEC (mortality and	13

Study Type	Method	Result	Ref
Acute toxicity to the freshwater shrimp, <i>Gammarus pulex</i>		symptoms of toxicity) = 12 mg/L ^a 96 hour LC50 (mortality) = 110 mg/L ^a	
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 24 hour LC50 (mortality) = 55 mg/L ^b	7
Acute toxicity to the Beavertail fairy shrimp,	Thamno-toxkit		

Study Type	Method	Result	Ref
<i>Thamnocephalus platyurus</i>		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
Acute toxicity to the water flea, <i>Ceriodaphnia dubia</i>	EPA600/4-90/02	48 hour EC50 (immobilisation) = 66 mg/L ^a	7

Study Type	Method	Result	Ref
		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 flea, <i>Ceriodaphnia dubia</i>	EPS1/RM/12	7 day NOEC (survival, reproduction) = 0.68 mg/L ^b	
			15

Study Type	Method	Result	Ref
		7 day NOEC _(survival, reproduction) >0.032 mg/L ^a	
	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 32 day NOEC _(hatch, survival, growth) = 1.0 mg/L ^a	19

Study Type	Method	Result	Ref
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).

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

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC} = 3.6 \mu\text{g/L}$$

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

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

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) Half-life =9.8 days ^a	25

Study Type	Method	Result	Ref
		<p>69% mineralisation ($^{14}\text{CO}_2$) after 28 days^a</p> <p>Naproxen is biodegradable, but cannot be classified as “readily biodegradable”^a</p>	
	OECD 301F - Manometric Respirometry	>91 % removal based on removal of parent compound within 7 days ^a	26
Inherent biodegradation	OECD 302C	<p>Inherently biodegradable (mineralization rates as BOD/ThOD) long lag phase^a:</p> <p>0 - 13 days = \leq 4 %</p> <p>Day 14 = 24 %</p> <p>Day 16 = 59 %</p> <p>Day 18 = 73 %</p>	9

Study Type	Method	Result	Ref
		Day 28 = 98 %	
Aerobic Mineralisation in Surface Water - Simulation Biodegradation Test	OECD 309 - suspended sediment test (1 g/L)	<p>High organic matter sediment: Half-life =794 days at 0.010 mg/L ^a Half-life =836 days at 0.10 mg/L ^a</p> <p>Low organic matter sediment: Half-life =120 days at 0.010 mg/L ^a Half-life =709 days at 0.10 mg/L ^a</p>	27
Preliminary Screening Test for Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems	OECD 308	<p>High organic matter sediment: 40% mineralisation (¹⁴CO₂) after 14 days ^a</p>	28

Study Type	Method	Result	Ref
		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
Sludge Adsorption Coefficient	OPPTS 835.1110	$K_d < 10$ at 0.11 mg/L in activated sludge ^a	31
			32

Study Type	Method	Result	Ref
Bioconcentration Factor (Blood Plasma) in Rainbow Trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	Non-standard method	BCF = 22 - 28 L/Kg after 14 days uptake ^a	

^a Exposure conducted with Naproxen Acid

^b Exposure conducted with Naproxen Sodium

BCF Bioconcentration Factor

BOD Biological oxygen demand

ThOD Theoretical oxygen demand

Kd Distribution coefficient for adsorption

Koc 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.; Previtiera 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

3 år

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Enterotablett 250 mg: Vit eller nästan vit, rund, kupad tablett med en diameter på 10 mm.

Enterotablett 500 mg: Vit eller nästan vit, rund, kupad tablett med en diameter på 13 mm.

Förpackningsinformation

Enterotablett 250 mg Vit eller nästan vit, rund, kupad tablett med en diameter på 10 mm.

100 tablett(er) blister, 105:28, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

Enterotablett 500 mg Vit eller nästan vit, rund, kupad tablett med en diameter på 13 mm.

100 tablett(er) blister, 199:09, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare