

## Alpoxen

M R F<sub>f</sub>

**Teva**

Tablett 500 mg

(vita, 18×8 mm, kapselformade med mittskåra, märkta AL på ena sidan, N 500 på den andra sidan)

Antiflogistikum med analgetisk och antipyretisk effekt

**Aktiv substans:**

Naproxen

**ATC-kod:**

M01AE02

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Alpoxen** tablett 250 mg och 500 mg

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2018-12-11.*

## 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

Alpoxen är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation i samband med NSAID- behandling
- aktivt, eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning)
- levercirros
- svår hjärtsvikt
- svår njursjukdom (glomerulusfiltration <30 ml/min)
- vid tillstånd med ökad blödningsbenägenhet
- under tredje trimestern av graviditeten.

På grund av korsreaktion skall Alpoxen ej ges till patienter som fått symptom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur (NSAID).

## 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.

*Reumatiska sjukdomar och akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet:*

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

Patienter med uttalade efternatts- och/eller morgonbesvär kan med fördel ges 500 mg vid sänggåendet. Patienter på underhållsdos 1 000 mg erhåller enklast behandling med 1 tablett 500 mg morgon och kväll. Vissa patienter kan med fördel intaga 750–1 000 mg en gång per dag. Vid dosering 1000 mg som engångsdos rekommenderas intag på kvällen.

*Barn över 5 år:* ½ tablett 250 mg morgon och kväll. Riktvärdet bör vara 10 mg/kg kroppsvikt och dag. För barn över 50 kg vuxendos. *Alpoxen rekommenderas ej till barn vid akutasmärttillstånd.*

*Dysmenorré:* 250–500 mg vid behov dock högst 1 250 mg/dygn.

Behandlingen med Alpoxen påbörjas vid första tecken på menstruation.

*Akuta anfall av migrän:* 750 mg vid tecken på begynnande anfall, därefter 250 mg vid behov dock högst 1 250 mg/dygn.

## **Administreringsätt**

För oral användning.

## **Varningar och försiktighet**

Samtidig användning av Alpoxen och andra NSAID, inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2 (COX 2 hämmare) bör undvikas.

Lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid för att kontrollera sjukdomssymtom, ska användas för att minimera risken för biverkningar.

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), 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 gastrointestina blödningar), särskilt i början av behandlingen och att om sådana uppträder ta kontakt med sjukvården.

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 Alpoxen ska 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 försämrats (se avsnitt Biverkningar).

Försiktighet vid behandling av patienter med mag-tarmsjukdomar och SLE i anamnesen, samt vid astma, inflammatoriska tarm sjukdomar, hematologiska rubbningar och koagulationsrubbningar.

Försiktighet skall iakttas hos äldre patienter, som generellt har större tendens till bieffekter. 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. Det är också

mer sannolikt att äldre patienter lider av nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion. Naproxen kan öka risken för försämrad njurfunktion i samband med behandling med ACE-hämmare.

Vid behandling av patienter med lätt till måttlig hjärtsvikt, njursjukdom eller leversjukdom, speciellt vid samtidig diuretikabehandling, måste risken för vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas.

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-Johnssons 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 Alpoxen ska sättas ut vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

Användning av Alpoxen, 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 Alpoxen övervägas.

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

Efter långtidsanvändning (mer än 3 månader) av analgetika varannan dag eller mer, kan huvudvärk utvecklas eller förvärras. Huvudvärk orsakad av överanvändning av analgetika ska inte behandlas med förhöjd dos, utan behandlingen ska sättas ut i samråd med läkare.

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 Alpoxen vid vattkoppor.

### **Pediatrik population**

I avvaktan på ytterligare klinisk dokumentation rekommenderas ej behandling av barn under 5 år med Alpoxen.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **Interaktioner**

*Följande kombinationer med Alpoxen 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.

#### *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 och ASA rekommenderas inte på grund av en ökad kumulativ risk för allvarliga NSAID-relaterade biverkningar.

*Följande kombinationer med Alpoxen 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 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.

### *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.

### *Probenecid*

Probenecid anses förlänga halveringstiden av naproxen.

### *Diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel*

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 (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.

### *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.

### *Kortikosteroider*

Samtidig behandling ökar risken för gastrointestinal ulceration eller blödning.

### *Trombocyttaggregationshämmare*

Samtidig behandling med naproxen ökar risken för gastrointestinal blödning.

### *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 Alpoxen 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 gastroschis 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 prostaglandin-syntes hämmare 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 Alpoxen användas endast då det är absolut nödvändigt. Om

Alpoxen 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 prostaglandin synteshämmare 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.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad / förlängd förlossning.

Ovanstående medför att Alpoxen 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.

## **Fertilitet**

Användning av Alpoxen, 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 Alpoxen övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

## Trafik

Vid behandling med Alpoxen 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. Gastroduodenalsår, perforation eller gastrointestinal blödning kan ibland vara fatal, 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).

| 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<br>,<br>granulocytopeni        |

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

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

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

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

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

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

## 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 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, ev. kramper. Njurpåverkan, metabolisk acidosis, ev. leverpåverkan. Hypoprotrombinemi. Ev. hypokalemi, leukocytos.

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

## Farmakodynamik



Alpoxen innehåller som aktiv substans d-2-(6'-metoxi-2'-naftyl)-propionsyra med det generiska namnet naproxen. Naproxen är ett antiinflammatoriskt medel, som även har analgetiska och antipyretiska egenskaper. Den exakta mekanismen för den antiinflammatoriska verkan är ej känd. Naproxen hämmar prostaglandinsyntesen. Naproxen blockerar bildningen av prostaglandin  $F_2 \alpha$  som orsakar hyperkontraktilitet i uterus vid dysmenorré. Naproxen förlänger blödningstiden, mätt enligt Ivy's 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 respektive Varningar och försiktighetsmått.

## Farmakokinetik

Naproxen absorberas snabbt och fullständigt oavsett beredningsform. Maximal plasmakoncentration uppnås efter i genomsnitt 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, ca 0,1 l/kg kroppsvikt. Naproxen ackumuleras inte i kroppen. Cirka 30% av naproxen metaboliseras till den farmakologiskt inaktiva metaboliten 6-O-desmetylnaproxen. Naproxen utsöndras huvudsakligen via urinen och endast små mängder (1–2%) via feces. Huvudsakligen intakt naproxen återfinns i blodet.

## Innehåll

En tablett innehåller naproxen 250 mg respektive 500 mg.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 15 mg respektive 30 mg laktosmonohydrat.

Fullständig förteckning över hjälpämnena:

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Karmellosnatrium

Hypromellos.

## 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  $\mu\text{g}$ )

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

## 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<sup>a</sup> and Naproxen Sodium<sup>b</sup>

| Study Type   | Method   | Result  | Ref |
|--|----------|---|-----|
| Toxicity to the cyanobacteria, <i>Anabaena flos-aquae</i> , growth inhibition test | OECD 201 | 72 hour NOEC (growth rate) = 4.0 mg/L <sup>a</sup><br>72 hour LOEC (growth rate) = 8.7 mg/L <sup>a</sup><br>72 hour EC50 (growth rate) = 27 mg/L <sup>a</sup><br>72 hour NOEC (acute) = 1.1 mg/L <sup>a</sup> | 6   |

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

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

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

| Study Type   | Method              | Result  | Ref |
|--|---------------------|---|-----|
|  |                     | 24 hour LC50 (mortality) = 55 mg/L <sup>b</sup>         |     |
| Acute toxicity to the Beavertail fairy shrimp, <i>Thamnocephalus platyurus</i> | Thamno-toxkit       | 24 hour LC50 (mortality) = 84 mg/L <sup>a</sup>         |     |
|  |                     | 24 hour LC50 (mortality) = 44 mg/L <sup>b</sup>         |     |
| Acute toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>                   | OECD 202            | 48 hour EC50 (immobilisation) = 37 mg/L <sup>a</sup>    | 9   |
|  | EPS1/RM/11          | 48 hour EC50 (immobilisation) > 0.032 mg/L <sup>a</sup> | 15  |
|  | 92/69/EEC C.2       | 48 hour EC50 (immobilisation) = 174 mg/L <sup>b</sup>   | 11  |
|  |                     | 48 hour EC50 (immobilisation) = 166 mg/L <sup>b</sup>   | 10  |
|  | EPA600/4-90/02<br>7 |   | 7   |



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

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

| Study Type  | Method   | Result   | Ref |
|---|----------|--|-----|
|   |          | 32 day NOEC (hatch, survival, growth) = 1.0 mg/L <sup>a</sup>  |     |
| Activated sludge, respiration inhibition test                       | OECD 209 | 3 hour NOEC = 32 mg/L <sup>a</sup><br>3 hour EC50 > 100 mg/L <sup>a</sup>  | 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 <sup>a</sup> dry weight<br>28 day LOEC (total emergence, development rate, sex ratio) = 50 mg/kg <sup>a</sup> dry weight | 21  |

<sup>a</sup> Exposure conducted with Naproxen Acid

<sup>b</sup> 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<sup>a</sup> and Naproxen Sodium<sup>b</sup>

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

| Study Type              | Method                              | Result  | Ref |
|-------------------------|-------------------------------------|---|-----|
|                         |                                     | <p>Half-life =9.8 days<sup>a</sup><br/> 69% mineralisation ( <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>) after 28 days<sup>a</sup></p> <p>Naproxen is biodegradable, but cannot be classified as “readily biodegradable”<sup>a</sup></p> |     |
|                         | OECD 301F - Manometric Respirometry | >91 % removal based on removal of parent compound within 7 days <sup>a</sup>  | 26  |
| Inherent biodegradation | OECD 302C                           | <p>Inherently biodegradable (mineralization rates as BOD/ThOD) long lag phase<sup>a</sup>:<br/> 0 - 13 days = ≤ 4 %<br/> Day 14 = 24 %</p>  | 9   |

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

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



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

<sup>a</sup> Exposure conducted with Naproxen Acid

<sup>b</sup> 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<sup>a</sup> and Naproxen Sodium<sup>b</sup>**

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

<sup>a</sup> Exposure conducted with Naproxen Acid

<sup>b</sup> 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](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requ)
- 23.** Fass.se (2012). Environmental classification of pharmaceuticals at [www.fass.se](http://www.fass.se): Guidance for pharmaceutical companies  
[https://www.fass.se/pdf/Environmental\\_classification\\_of\\_pharmace](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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### Förpackningsinformation

*Tablett 250 mg* (vita, 12×7 mm, kapselformade med mittskåra, märkta AL på ena sidan, N 250 på den andra sidan)

20 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

25 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

25 tablett(er) burk, *tillhandahålls för närvarande ej*

30 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

100 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

100 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Tablett 500 mg* (vita, 18×8 mm, kapselformade med mittskåra, märkta AL på ena sidan, N 500 på den andra sidan)

100 tablett(er) blister, 155:69, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

10 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

98 x 1 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

25 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*



25 tablett(er) burk, *tillhandahålls för närvarande ej*

30 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

100 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*