



23. august 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Bonyl, suppositorier

0. D.SP.NR.
6571

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Bonyl

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Naproxen 500 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Suppositorier

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatiske sygdomme og andre inflammatoriske lidelser. Dysmenoré uden organisk årsag. Smertetilstande i uterus forårsaget af intrauterint pessar. Svage smerter.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Doseringen af naproxen bør justeres efter patientens kliniske respons. Ved behandlingens start bør der vælges en for patienten hensigtsmæssig formulering og lavest mulig startdosis. Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af Bonyl (se pkt 4.4). Derefter bør dosis justeres efter det terapeutiske respons og mulige bivirkninger. Ved langtidsbehandling med naproxen tilrådes en lavere daglig dosis end anført nedenfor.

Voksne

1 suppositorie (500 mg) 2 gange daglig med 12 timers interval.

Maksimal daglig dosis bør ikke overstige 1000 mg (2 suppositorier).

Primær menorrhagia og menorrhagia hos patienter som anvender intrauterin prævention:

250-500 mg 2 gange daglig med 12 timers interval på blødningsdage, maksimalt i 5 dage.

Børn

Vægt over 50 kg: Samme dosis som til voksne.

Vægt under 50 kg: Bør ikke anvendes til børn som vejer mindre end 50 kg.

Naproxen bør ikke anvendes til børn under 5 år.

Bonyl suppositorier anvendes til patienter, hvor rektal anvendelse foretrækkes (f.eks. patienter med kvalme eller synkebesvær).

Nedsat nyrefunktion

Naproxen bør gives i den laveste effektive dosis til patienter med let nedsat nyrefunktion, og nyrefunktionen bør monitoreres omhyggeligt. Hvis det er muligt, bør naproxen undgås til patienter med moderat til alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Naproxen bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4). Hvis det er muligt, bør naproxen undgås til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion eller cirrotisk leversygdom.

Ældre

Dosis bør reduceres til ældre (se pkt. 4.4).

Administration

Til indføring i endetarmen.

4.3 Kontraindikationer

Bonyl er kontraindiceret til patienter med:

- Overfølsomhed over for det aktive stof, naproxennatrium eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Alvorlig hjerteinsufficiens.
- Alvorlig leverinsufficiens.
- Alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Gastrointestinal blødning eller perforation i anamnesen i forbindelse med NSAID-behandling.
- Tidligere allergiske reaktioner, rinit, næsepolyp eller astma bronchiale i forbindelse med brug af acetylsalicylsyre eller andre non-steroid antiinflammatoriske analgetika (NSAID) på grund af krydsallergi med naproxen.
- Aktivt eller tilbagevendende gastrointestinalt ulcus eller gastrointestinale blødning (dvs. to eller flere særskilte episoder af diagnosticeret ulcus eller blødning) eller kroniske inflammationer i tarmsystemet (colitis ulcerosa, Crohns sygdom).
- Forøget risiko for blødninger (f.eks. ved antikoagulationsbehandling, blødersygdom, trombocytopeni, leverinsufficiens med nedsat produktion af koagulationsfaktorer).
- Tredje trimester af graviditeten.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidig brug af andre NSAID-præparater inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere bør undgås, pga. af den kumulative effekt for at inducere NSAID-relaterede bivirkninger.

Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af Bonyl (se pkt. 4.2 samt nedenstående om gastrointestinale og kardiovaskulære risici).

Ældre

Ældre får oftere bivirkninger ved brug af NSAID-præparater, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være fatale.

Selv om den totale plasmakoncentration af naproxen er uforandret hos ældre, forøges den fri (ikke-proteinbundne) mængde naproxen. Laveste effektive dosis bør derfor anvendes til ældre patienter.

Gastrointestinale påvirkninger

Der er rapporteret gastrointestinale blødninger, ulcerationer eller perforationer, som kan være fatale, ved behandling med naproxen og alle andre NSAID-præparater. Disse bivirkninger er opstået på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uden advarende symptomer eller alvorlige gastrointestinale fortilfælde.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget ved højere doser af NSAID, hos patienter med ulcus i anamnesen (særligt med samtidig blødning eller perforation) (se pkt. 4.3) og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den lavest mulige dosis.

Kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpump hæmmere) bør overvejes til disse patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre stoffer, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5).

Patienter, særligt ældre, med gastrointestinal toksicitet i anamnesen bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens startfase.

Patienter, der samtidig bruger medicin, som øger risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) eller trombocythæmmende midler som acetylsalicylsyre, bør rådes til forsigtighed (se pkt. 4.5).

Hvis gastrointestinal blødning eller ulceration opstår hos patienter i behandling med Bonyl, skal behandlingen seponeres.

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser i anamnesen (særligt colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID-præparater kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære påvirkninger

Patienter med hypertension og/eller mild til moderat hjerteinsufficiens i anamnesen bør monitoreres og rådgives fyldestgørende, da væskeretention og ødemer er rapporteret i forbindelse med brug af NSAID.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af visse typer NSAID, specielt i høje doser og ved langtidsbehandling. Selvom data antyder, at brug af naproxen (1000 mg daglig) er forbundet med en mindre risiko, kan risikoen ikke udelukkes helt.

Patienter med ukontrolleret hypertension, hjerteinsufficiens, diagnosticeret iskæmisk hjertelidelse, perifer arteriel lidelse og/eller cerebrovaskulær lidelse bør kun behandles med naproxen efter nøje overvejelse. Ligeledes bør langtidsbehandling af patienter med risiko for kardiovaskulære lidelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning) kun ske efter nøje overvejelse.

Hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale, er rapporteret meget sjældent i forbindelse med brugen af NSAID-præparater, bl.a. exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned. Behandling med Bonyl bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner hos følsomme patienter. Der kan forekomme anafylaktiske reaktioner hos patienter med eller uden tidligere overfølsomhed over for acetylsalicylsyre, andre NSAID-præparater eller præparater, som indeholder naproxen. Reaktionen kan også forekomme hos personer, der har eller tidligere har haft angioødem, bronchospastisk reaktivitet (f.eks. astma), rinit og næse polyp. Overfølsomhedsreaktioner som anafylaksi kan være dødelig.

Fertilitet

Brugen af naproxen kan reducere fertiliteten og bør derfor ikke anvendes til kvinder, som planlægger at blive gravide. For kvinder, som har vanskeligt ved at blive gravide eller bliver undersøgt for infertilitet, bør seponering af naproxen overvejes (se pkt. 4.6).

Medicinoverforbrugshovedpine

Ved længerevarende brug af enhver type smertestillende hovedpinemedicin kan hovedpine blive værre og hyppigere (medicinoverforbrugshovedpine). Hvis denne tilstand udvikles eller mistænkes, skal lægen kontaktes med henblik på afbrydelse af hovedpinebehandlingen. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af smertestillende medicin.

Ved leverinsufficiens er den totale plasmakoncentration af naproxen nedsat, mens den frie plasmafraktion er forøget. Patienter med nedsat leverfunktion eller hjertesvigt bør behandles med forsigtighed, og den laveste effektive dosis bør anvendes.

Som for andre NSAID-præparater kan der forekomme en øgning i en eller flere leverfunktionstests. Leverabnormaliteter kan snarere være et resultat af overfølsomhed end

direkte toksicitet. Som for andre NSAID-præparater er der rapporteret om alvorlige leverreaktioner herunder icterus og hepatitis (nogle tilfælde af hepatitis har været fatale). Krydsreaktioner er rapporteret.

Hvis det er muligt, bør naproxen undgås til patienter med moderat til alvorlig nyre- eller leversvigt.

Der skal udvises forsigtighed ved initiering af behandling med naproxen til patienter, der er kraftigt dehydrerede. Som for alle NSAID'ere har længerevarende administration af naproxen medført renal papilnekrose og andre patologiske forandringer i nyrerne. Der er også set renal toksicitet hos patienter, hvor renale prostaglandiner spiller en kompensatorisk rolle i opretholdelsen af den renale perfusion. Administration af NSAID til disse patienter kan medføre en dosisafhængig reduktion i dannelsen af prostaglandin, og, sekundært, i den renale blodgennemstrømning, hvilket kan vise sig ved fremskyndet renal dekomensation. Patienter med nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, dysfunktion af leveren og patienter, der tager diuretika og ACE-hæmmere og ældre har størst risiko for disse reaktioner. Seponering af NSAID-behandling betyder normalt en tilbagevenden til tilstanden, som den var før behandlingen.

Naproxen bør ikke anvendes til patienter med kreatinin clearance under 0,33 ml/s (20 ml/min).

Som alle andre NSAID'er kan naproxen skjule symptomerne på samtidige infektionssygdomme.

Patienter, som er i behandling med antikoagulerende midler, bør omhyggeligt overvåges, da naproxen nedsætter blodpladeaggregationen og forlænger blødningstiden.

Naproxen skal anvendes med forsigtighed til patienter med astma.

Non-steroide antiinflammatoriske analgetika kan nedsætte hastigheden af den glomerulære filtration hos patienter med systemisk lupus erythematosus.

Patienter, som får synsforstyrrelser under naproxenbehandling skal have foretaget en oftalmologisk undersøgelse.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Følgende kombinationer bør undgås:

Alendronsyre

Naproxen og alendronsyre givet samtidigt øger frekvensen af mavesårstilfælde, i forhold til de to stoffer givet hver for sig. 38 % af patienter i behandling med alendronsyre og naproxen udviklede akutte mavesår mod 8 % i behandling med naproxen alene. Det er sandsynligt, at andre NSAID vil have samme effekt indgivet sammen med alendronsyre, da NSAID nedsætter helingsprocessen af mavesår.

Herudover er det muligt at andre bisphosphonater kan have samme effekt som alendronat. Undersøgelser tyder på, at bisphosphonater med primære aminosyresidekæder, som alendronsyre og pamidronsyre, har øget potentiale for at danne mavesår.

Warfarin og andre antikoagulerende lægemidler

NSAID-præparater kan forstærke effekten af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4), idet det øger protrombintiden og nedsætter trombocyttaggregationen og øger risikoen for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Det tilrådes derfor nøje at kontrollere INR (international normalisation ratio), hvis patienten samtidig behandles med disse lægemidler.

Kortikosteroider

Øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller blødning (se pkt. 4.4).

Andre non-steroide antiinflammatoriske analgetika

Samtidig brug af andre non-steroide antiinflammatoriske analgetika og naproxen anbefales ikke på grund af forøget risiko for gastrointestinale bivirkninger. Kombination af to eller flere forskellige non-steroide antiinflammatoriske analgetika forøger ikke den terapeutiske virkning, men kan muligvis være skadelig.

Methotrexat

Naproxen og andre non-steroide antiinflammatoriske analgetika nedsætter den tubulære sekretion af methotrexat, hvilket kan forøge methotrexats toksicitet.

Ved højdosis methotrexat bør samtidig brug af NSAID-præparater undgås. En eventuel interaktion mellem NSAID-præparater og methotrexat kan forekomme, især hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Ticlopidin

Ticlopidin hæmmer blodpladeaggregation koagulationen og forlænger blødningstiden. Sikkerheden ved samtidig anvendelse af ticlopidin og non-steroide antiinflammatoriske analgetika er ikke kendt, og bør derfor undgås.

Samtidig anvendelse af følgende kan anvendes under visse forholdsregler og dosisjusteringer:

Kardiovaskulære lægemidler

Naproxen kan nedsætte virkningen af mange antihypertensive lægemidler, deriblandt diuretika, beta-blokkere og ACE-hæmmere. Kalium niveauet bør kontrolleres hos patienter, som samtidig får naproxen og kaliumbesparende diuretika eller ACE-hæmmere. Naproxen hæmmer den diuretiske og natriuretiske virkning af furosemid.

Ved behandling af patienter mod hypertension eller kongestiv hjertesvigt med non-steroide antiinflammatoriske analgetika, skal den tilgrundliggende kardiovaskulære sygdom omhyggeligt kontrolleres.

Non-steroide antiinflammatoriske analgetika nedsætter digoxins renale clearance og forøger derved digoxins serumkoncentrationer.

Diuretika

Diuretika kan øge nefrotoksiciteten af NSAID'ere.

ACE-hæmmere og angiotensin II-antagonister

Samtidig behandling med ACE-hæmmere eller angiotensin II-hæmmere inkl. selektive cyclooxygenase-2 hæmmere kan øge risikoen for akut nyresvigt. Desuden kan den antihypertensive effekt af ACE-hæmmere mindskes. Kombinationen bør derfor gives med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, specielt ældre.

Acetylsalicylsyre

Kliniske farmakodynamiske data indikerer, at samtidig brug af naproxen i mere end én dag i træk kan hæmme virkningen af lavdosis acetylsalicylsyre på blodplade-aktiviteten,

og denne hæmning kan fortsætte i op til flere dage efter stoppet naproxen-behandling. Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke kendt.

Antacida og mavesårsmedicin

Sædvanligvis påvirker samtidig brug af antacida eller mavesårsmedicin ikke mængden af absorberet naproxen signifikant, men der kan være en lille ændring i absorptions-hastigheden. En undtagelse er magnesium- og aluminiumhydroxid, hvor der er set en nedsat absorption af den totale mængde naproxen.

Ciclosporin, tacrolimus og immunosuppressive midler

Ciclosporin og tacrolimus, immunosuppressive midler, har været rapporteret nyretoksiske. Toksiciteten kan være alvorligere for patienter med nedsat nyrefunktion, som tager non-steroid antiinflammatoriske analgetika, da non-steroid antiinflammatoriske analgetika nedsætter nyregennemblødningen. Ved kombinationsbehandling bør nyrefunktionen følges nøje.

Lithium

Naproxen og andre non-steroid antiinflammatoriske analgetika nedsætter lithiums renale clearance og forøger plasmakoncentrationen af lithium. Kombinationen kan anvendes med dosisjustering. Dosisreduktion afhænger af serum lithium.

Probenecid

Ved kombinationsbehandling med naproxen og probenecid sås en stigning i serumkoncentrationen af naproxen på ca. 45 %, mens halveringstiden blev forlænget med ca. 30 %, formentlig pga. hæmning af naproxens glucoronidering i leveren. Dosis af naproxen bør nedsættes til det halve.

Trombocythæmmende midler og SSRI

Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4). Bør anvendes med forsigtighed.

Cholestyramin

Cholestyramin nedsætter C_{max} for naproxen med 55 %, og øger t_{max} med 55 %, der sandsynligvis skyldes hæmning af naproxen's enterohepatiske cirkulation. Naproxen bør indtages 4 timer før cholestyramin.

Andre

Non-steroid antiinflammatoriske analgetika kan påvirke plasmaproteinbindingen, clearance og steady state koncentrationerne af hydantoin, phenytoin, sulfonamider, sulfonylurinstoffer og aminoglycosider. Patienter, som får sådanne lægemidler sammen med naproxen, bør nøje overvåges.

I kliniske studier er der ikke observeret nogen signifikant interaktion med naproxen og coumarin-antikoagulantia, men der bør udvises forsigtighed idet interaktion er sat med andre non-steroid lægemidler af denne type.

Laboratorieundersøgelser

Naproxen kan påvirke 17-ketosteroid tests. Indtagelse af naproxen bør ophøre 48 timer før udførelse af binyrebark funktionstests. Naproxen kan også påvirke resultatet af urinbestemmelsen af 5-hydroxy-indolylacetat.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Tredje trimester

Prostaglandinsyntesehæmmere som f. eks. NSAID er kontraindiceret under tredje trimester af graviditeten, da prostaglandinsyntesehæmmere under tredje trimester af graviditeten kan udsætte fosteret for:

- Kardiopulmonær toksicitet (for tidlig lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension).
- Renal dysfunktion som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.

Og ved graviditetens slutning kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og det nyfødte barn for:

- Forlænget blødningstid som følge af en nedsat aggregationsevne for trombocytterne, hvilket kan forekomme selv ved meget lave doser.
- Hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan resultere i for sen eller forlænget fødsel.

Første og andet trimester

Prostaglandinsyntesehæmmere bør kun anvendes på tvingende indikation under første og andet trimester af graviditeten, og dosis bør være så lav og behandlingstiden så kort som muligt.

Fertilitet

NSAID bør ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide, da prostaglandinsyntesehæmmere menes at kunne nedsætte fertiliteten.

Hvis behandling med NSAID er nødvendig, bør behandlingen være så kortvarig og i så lave doser som muligt. Virkningen på fertiliteten er reversibel.

NSAIDs hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryonale/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for medfødte misdannelser i barnets hjerte samt gastroschisis ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere under den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for medfødte misdannelser i hjertet stiger fra mindre end 1 % til cirka 1,5 %. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere vist sig at medføre en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-/fosterdød. Endvidere er der fundet en øget forekomst af flere misdannelser, herunder kardiovaskulære hos dyr, der har været eksponeret for en prostaglandinsyntesehæmmer under den organudviklende periode.

Amning

Bonyl kan anvendes i ammeperioden. Naproxen udskilles i modermælken, men ved amning ventes der ingen påvirkning af barnet ved terapeutiske doser.

Koncentrationen i modermælken er omkring 1 % af koncentrationen i plasma.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Bonyl kan på grund af bivirkninger som træthed, svimmelhed, synsforstyrrelser eller koncentrationsbesvær påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger er gastrointestinalt relaterede.

Der kan forekomme peptisk ulcus, perforation eller gastrointestinal blødning, som kan være fatal, især hos ældre (se pkt. 4.4).

Hjerte Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Kardialgi, palpitationer. Kongestiv hjertesvigt. Takykardi.
Blod og lymfesystem Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Agranulocytose, aplastisk- og hæmolytisk anæmi, leukopeni, granulocytopeni, trombocytopeni. Eosinofili, pancytopeni.
Nervesystemet Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Hovedpine, svimmelhed, dødsighed, uklarhed. Aseptisk meningitis, kramper. Eksacerbation af Parkinsons syge, utilpashed.
Øjne Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Synsforstyrrelser. Hornhindeplet, retrobular optisk nervebetændelse, papilødem.
Øre og labyrint Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Høreforstyrrelser, tinnitus.
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Dyspnø. Astma, rinit. Pulmonær ødem, eksacerbation af astma, eosinofil pneumonit.

<p>Mave-tarmkanalen</p> <p>Meget almindelig ($\geq 1/10$)</p> <p>Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p> <p>Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)</p> <p>Meget sjælden ($< 1/10.000$)</p>	<p>Abdominalsmerter og ubehag, pyrosis, kvalme, obstipation.</p> <p>Diaré, stomatit, opkastning, dyspepsi, flatulens.</p> <p>Gastrointestinal blødning eller perforation, melæna, hæmatemese, peptisk ulceration, ulcerøs stomatit.</p> <p>Kolit, tyktarmsblødning, øsofagit, pancreatitis, forværring af stomatit, forværring af kolit, og Crohns sygdom (se pkt. 4.4).</p> <p>Non-peptisk gastrointestinale ulceration, gastrit, hævede spytkirtler. Tenesmus.</p>
<p>Nyrer og urinveje</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p> <p>Meget sjælden ($< 1/10.000$)</p>	<p>Hæmaturi, interstitiel nefrit, nefrotisk syndrom, nyresvigt, renal papilnekrose, nefropati.</p> <p>Glomerulær nefrit, øget serum kreatinin.</p>
<p>Hud og subkutant væv</p> <p>Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p> <p>Meget sjælden ($< 1/10.000$)</p>	<p>Huderosioner, pruritus, udslæt, ekkymose, purpura, øget svedtendens.</p> <p>Fotosensitivitet inkl. pseudoporfyri*, urticaria, alopeci.</p> <p>Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), lichen planus, erythema nodosum, erythema bullosa, erythema multiforme, medikamentelt erytem, pustuløst udslæt.</p>
<p>Knogler, led, muskler og bindevæv</p> <p>Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)</p>	<p>Myalgi, muskelsvaghed.</p>
<p>Metabolisme og ernæring</p> <p>Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Væskeretention.</p> <p>Hyperkaliæmi.</p>

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Hyperglykæmi.
Vaskulære sygdomme Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Hypertension, vaskulit.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ødemer, træthed, tørst.
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Pyreksi (forkølelse og feber), kuldegysninger.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Perifert ødem.
Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Lokaliseret ødem, rektal ubehag, ømhed, erythem, rektal blødning, sviende fornemmelse ved endetarmsåbningen.
Immunsystemet Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Allergiske reaktioner inkl. ansigtsødem og angioødem.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Anafylaktiske reaktioner.
Lever og galdeveje Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Gulsot, forhøjede leverenzymmer, leverpåvirkninger.
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Toksisk hepatitis.
Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Leverinsufficiens, abnorme leverfunktions-test.
Det reproduktive system og mammae Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Menstruationsforstyrrelser.
Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Infertilitet.
Psykiske forstyrrelser Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Depression, søvnløshed, søvnforstyrrelser, uro, livlige drømme, mareridt, koncentrationsbesvær, kognitiv dysfunktion.

* Hvis der opstår hudfragilitet, blæredannelse eller andre symptomer, der tyder på pseudoporfyri, skal behandlingen stoppes og patienten monitoreres.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af visse typer NSAID, specielt i høje doser og ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Toksicitet

Børn (7 år): ingen symptomer.

Voksne: 12,5 g og 25 g til voksne, som får ventrikeltømning medfører moderat toksicitet. Der er set nyrepåvirkning efter 3,75 g - 5 g og moderat toksicitet efter 6,25 g. 12,5 g til voksne medfører alvorlig toksicitet.

Symptomer

Omtågethed, abdominal ubehag, fordøjelsesbesvær, diaré, kvalme, opkastning, forbigående ændring i leverfunktionen, hypoprotrombinæmi, renal dysfunktion, metabolisk acidose, apnø, desorientering, pyrosis, døsighed, forøgelse af blodets natriumindhold, påvirkning af leverfunktion, takykardi, palpitationer, cerebrale symptomer (svimmelhed, ataksi stigende til koma og kramper).

Idet Bonyl absorberes hurtigt skal der forventes høje og tidlige blodværdier.

Behandling

Ved akut overdosering bør maven tømmes ved ventrikelskylning eller fremkaldelse af opkastning, og understøttende behandling iværksættes. Aktivt kul bør gives for at nedsætte absorptionen af naproxen.

Hæmodialyse vil ikke nedsætte plasmakoncentrationen af naproxen på grund af dens høje proteinbinding.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Non-steroid antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, propionsyre-derivater, ATC-kode: M01 AE02

Naproxen er et non-steroid antiinflammatorisk analgetikum som også virker antipyretisk. Naproxens farmakologiske virkning er hovedsagelig relateret til hæmning af cyclooxygenaser og det deraf følgende fald i prostaglandinsyntesen i forskellige væv og organer. Naproxens antiinflammatoriske virkning er dosisafhængig og langvarig (halveringstiden er 12 til 15 timer).

Som andre non-steroid antiinflammatoriske analgetika, nedsætter naproxen trombocytternes aggregationsevne, forlænger blødningstiden og kan inducere gastrointestinal blødning eller - læsioner. Virkningen på ventriklen er overvejende systemisk og relateret til hæmningen af syntesen af prostaglandiner som beskytter maveslimhinden.

Naproxen er en svag syre og virker derfor også mildt lokalirriterende ved at sænke pH i maveslimhinden.

Ved normale terapeutiske doser har naproxen beskedne virkning på blødningstiden hos mennesker. Naproxen inducerer ikke urikosuri.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Naproxen absorberes fuldstændigt efter oral administration. Absorptionshastigheden, men ikke - absorptionsgraden falder, hvis Bonyl indtages sammen med føde. Højeste plasmakoncentration opnås ca. 2 timer efter oral administration. Naproxens plasmakoncentration er direkte proportional med dosis indtil 500 mg. Over denne dosis er der mindre end direkte proportionalitet. Dette skyldes mætning af proteinbindingen i plasma samt øget clearance af den frie fraktion.

Naproxen er næsten fuldstændigt bundet til plasmaproteiner. Kun 0,4 % forbliver frit i plasma. Den frie fraktion øges signifikant, hvis den terapeutiske plasmakoncentration øges. Den frie plasmafraktion øges også hos ældre patienter og hos patienter med nedsat leverfunktion, pga. nedsat plasmaalbuminniveau. Bonyls fordelingsvolumen er ca. 0,16 l/kg. Koncentrationen af naproxen i synovialvæsken kan nå 74 % af koncentration i plasma. Naproxen passerer placentabarrieren. Kun 1 % af den materielle plasmakoncentration udskilles i modermælk.

Naproxen elimineres næsten fuldstændigt i nyrene. Ca. 95 % af naproxen udskilles i urinen, primært som konjugerede glukoronider af naproxen, som uomdannet (mindre end 10 %), eller som 6-O-desmethyl metabolitter af naproxen (5 %) eller dets konjugater. Ved nedsat nyrefunktion forbliver niveauet af uomdannet naproxen det samme. Udskillelsen af naproxen i nyrene falder, men dette opvejes af en stigning i metabolismen af naproxen til dets inaktive form 6-O-desmethylnaproxen. Naproxen akkumuleres hverken hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens eller hos patienter i hæmodialyse. 6-O-desmethylnaproxen dialyseres men dette er ikke tilfældet for naproxen. Naproxens halveringstid er 12-15 timer uafhængig af dosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata studier

Data fra dyreforsøg tyder på, at prostaglandinsyntesehæmmere kan øge risikoen for misdannelser. Naproxen har ikke vist tegn på mutagenicitet, karcinogenicitet eller teratogenicitet i dyreforsøg. Gastrisk erosion blev observeret hos fastende rotter efter oral eller subkutan naproxen administration.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Witepsol H 15; Witepsol W 35.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blister (aluminium-polyethylen).

Pakninger med 10 stk.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

02101 Espoo

Finland

Repræsentant

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

12714

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

2. oktober 1987

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

23. august 2018