

ナプロキセン

| | | |
|------------------------|----------------------------------|------------------|
| 資料5-1 | 成分情報等 | p. 2 |
| 資料5-2 | 関係医学会・医会見解 | p. 16 |
| 資料5-3 | 日本 OTC 医薬品協会見解 | p. 23 |
| 参考資料1 | 医薬品インタビューフォーム | p. 25 |
| 参考資料2 | 厚生労働省 平成 28 年 国民生活基礎調査（抜粋） | p. 46 |
| 参考資料3 | 総務省統計局 平成 26 年 10 月人口推計 結果の概要 | p. 56 |
| ＜海外添付文書等＞ | | |
| ・英国添付文書 （仮訳） | | p. 70 p. 71 |
| ・仏国添付文書 | | p. 76 |
| ・独国添付文書 | | p. 83 |
| ・米国外箱 （仮訳） | | p. 87 p. 97 |
| ・加国モノグラフ、ネット情報 （仮訳） | | p. 100 p. 138 |
| ・豪国外箱 （仮訳） | | p. 144 p. 197 |

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-----------|--------------|--|
| 要望番号 | H29-6 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | ナプロキセン |
| | 効能・効果 | 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外傷痛の鎮痛 |
| 医療用医薬品の情報 | 販売名 | ナイキサン錠 100mg (投与経路: 経口) (剤形: 素錠) |
| | 効能・効果 | ○ 下記疾患の消炎, 鎮痛, 解熱 関節リウマチ, 変形性関節症, 痛風発作, 強直性脊椎炎, 腰痛症, 肩関節周囲炎, 頸肩腕症候群, 腱・腱鞘炎, 月経困難症, 帯状疱疹 ○ 外傷後並びに手術後の消炎, 鎮痛 ○ 歯科・口腔外科領域における抜歯並びに小手術後の消炎, 鎮痛 |
| | 用法・用量 | 通常, 成人にはナプロキセンとして1日量 300~600mg (本剤 3~6 錠) を 2~3 回に分け, なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400~600mg (本剤 4~6 錠) を経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には 300mg (本剤 3 錠) を経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 |
| | 会社名 | 田辺三菱製薬株式会社 |

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

| | | |
|------------------|---------------------|---|
| 医療用医薬品 の特徴・概要 | 承認年月日 | <p>ナイキサン錠 100mg : 2005 年 2 月 24 日 (販売名変更に伴う再承認)</p> <p>ナイキサン錠 (旧販売名) : 1978 年 1 月 24 日</p> <p>○再評価結果に伴う一部変更承認 : 1995 年 1 月 19 日 (効能・効果、用法・用量)</p> <p>○効能・効果の呼称変更 : 2009 年 7 月 3 日付通知 (薬食審査発 0703 第 10 号, 薬食安発 0703 第 10 号)「医薬品の効能又は効果等における「関節リウマチ」の呼称の取扱いについて」に基づく</p> |
| | 再審査期間 | 該当しない |
| | 再審査結果 通知日 | <p>(再評価結果)</p> <p>1994 年 9 月 8 日</p> |
| | 再審査結果 | <p>(再評価結果)</p> <p>承認事項の一部を変更すれば, 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・効能・効果の「急性上気道炎」を削除 ・300mg カプセル剤の用法・用量を変更 |
| | 開発の経緯 ¹⁾ | <p>ナイキサンはアメリカのシンテックス社において, 研究開発されたナプロキセンを含有する製剤である。</p> <p>ナプロキセンはプロピオン酸系の非ステロイド性の消炎鎮痛剤で, 基礎及び臨床試験において優れた鎮痛作用, 抗炎症作用, 解熱作用が認められている。</p> <p>1978 年 3 月に「ナイキサン錠」, 1987 年 12 月に「ナイキサンカプセル」を発売した。1994 年 9 月に医薬品再評価結果平成 6 年度その 2 において再評価結果が通知されている。</p> <p>平成 16 年 6 月 2 日付薬食発第 0602009 号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づき, 2005 年 2 月「ナイキサン錠 100mg」「ナイキサンカプセル 300mg*」として再承認され, 同年 6 月に変更銘柄名にて薬価収載された。</p> <p>2010 年 10 月に田辺製薬販売 (株) (現 ニプロ ES ファーマ株式会社) が田辺三菱製薬 (株) より移管を受け販売を開始した。</p> |

| | | |
|--|---------------------------------|---|
| | | <p>*「ナイキサンカプセル 300mg」は 2009 年 5 月に販売を中止した。</p> |
| | <p>治療学的・製剤学的特性¹⁾</p> | <p>(1) 本剤は血漿中濃度半減期が約 14 時間（健康成人 6 名、250mg 経口投与）と中時間持続型に属する非ステロイド性消炎鎮痛剤である。</p> <p>このため持続性のある鎮痛効果を示し、その作用は速効的であり、また服用が簡便な B. I. D. 投与（1 日 2 回投与）が可能である。</p> <p>(2) 総症例 26, 917 例中副作用が報告されたのは 941 例（3. 50%）であった。主な副作用は胃腸障害（0. 6%）、腹痛・胃痛・胃部不快感（1. 3%）、悪心・嘔吐（0. 4%）、食欲不振（0. 3%）、発疹（0. 3%）、浮腫（0. 2%）であった。（錠：再評価結果、カプセル：承認時）</p> <p>重大な副作用として、ショック、PIE 症候群、皮膚粘膜眼症候群、胃腸出血、潰瘍、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少、糸球体腎炎、間質性腎炎、腎乳頭壊死、ネフローゼ症候群、腎不全、表皮水疱症、表皮壊死、多形性紅斑、胃腸穿孔、大腸炎、劇症肝炎、聴力障害、視力障害、無菌性髄膜炎、血管炎が報告されている。</p> |
| | <p>安全性に関する情報²⁾</p> | <p><警告・禁忌></p> <p>警告内容：該当しない</p> <p>禁忌内容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 消化性潰瘍のある患者 2) 重篤な血液の異常のある患者 3) 重篤な肝障害のある患者 4) 重篤な腎障害のある患者 5) 重篤な心機能不全のある患者 6) 重篤な高血圧症の患者 7) 本剤の成分又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者 8) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者 9) 妊娠後期の婦人 <p><相互作用></p> <p>併用禁忌：該当しない</p> <p>併用注意：ヒダントイン系抗てんかん剤、スルホニル尿素系血糖降下剤、抗凝固剤、抗血小板剤、プロベネシド、メトトレキサート、降圧剤、ACE 阻害剤、A-Ⅱ 受容体拮抗剤、</p> |

| | | <p>リチウム製剤、ジドブジン、ニューキノロン系抗菌剤、イグラチモド、アスピリン製剤（抗血小板剤として投与している場合）</p> <p><副作用></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重大な副作用</th> <th>高頻度（5%以上）の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 1) ショック 2) PIE 症候群 3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） 4) 胃腸出血、潰瘍 5) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明） 6) 糸球体腎炎、間質性腎炎、腎乳頭壊死、ネフローゼ症候群、腎不全 7) 表皮水疱症、表皮壊死、多形性紅斑、胃腸穿孔、大腸炎、劇症肝炎、聴力障害、視力障害、無菌性髄膜炎、血管炎 </td> <td>該当なし</td> </tr> </tbody> </table> | 重大な副作用 | 高頻度（5%以上）の副作用 | 1) ショック 2) PIE 症候群 3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） 4) 胃腸出血、潰瘍 5) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明） 6) 糸球体腎炎、間質性腎炎、腎乳頭壊死、ネフローゼ症候群、腎不全 7) 表皮水疱症、表皮壊死、多形性紅斑、胃腸穿孔、大腸炎、劇症肝炎、聴力障害、視力障害、無菌性髄膜炎、血管炎 | 該当なし |
|--|---|--|--------|---------------|--|------|
| 重大な副作用 | 高頻度（5%以上）の副作用 | | | | | |
| 1) ショック 2) PIE 症候群 3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） 4) 胃腸出血、潰瘍 5) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明） 6) 糸球体腎炎、間質性腎炎、腎乳頭壊死、ネフローゼ症候群、腎不全 7) 表皮水疱症、表皮壊死、多形性紅斑、胃腸穿孔、大腸炎、劇症肝炎、聴力障害、視力障害、無菌性髄膜炎、血管炎 | 該当なし | | | | | |
| | <p>習慣性、依存性、耽溺性について</p> | 該当しない | | | | |
| | <p>毒薬、劇薬等への該当性について</p> | 劇薬 | | | | |
| <p>推定使用者数等</p> | <p>頭痛 : 460 万人^{3), 4)} 腰痛 : 1,340 万人^{3), 4)} 肩こり : 920 万人^{3), 4)} 生理痛 : 120 万人^{3), 4)} 歯の痛み : 220 万人^{3), 4)} 手足の関節の痛み : 675 万人^{3), 4)}</p> | | | | | |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | <p>【参考：一般用医薬品市場 年間販売金額・販売個数】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・解熱鎮痛剤（イブプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物配合解熱鎮痛内服剤）：379 億円、4,902 万個 ・ビタミン B1 剤：374 億円、1,142 万個 ・外用消炎鎮痛剤：682 億円、7,508 万個 <p><推定方法> (株) インテージ SDI データ 2016.4～2017.3</p> |
| 同種同効薬・ 類薬のスイッチ OTC 化の状 況について | 別添のとおり |
| 関連するガイ ドライン等 | ① 腰痛診療ガイドライン 2012（日本整形外科学会、日本腰痛学会監修） |
| その他 | |

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

| | | | |
|--------------|---|----------------------------|--|
| 欧米等6か国での承認状況 | <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 | | |
| | 〔欧米等6か国での承認内容〕 | | |
| | | 欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線） | |
| | 英国 | 販売名（企業名） | Feminax ultra (Bayer) |
| | | 効能・効果 | 生理痛 |
| | | 用法・用量 | 15歳～50歳の女性、初回2錠を服用し、以後症状があれば1回1錠を6～8時間あけて服用。但し、1日最大3錠、3日以上服用を継続しない。 |
| | | 備考 | 250mg/錠 Naproxenで承認 |
| | 仏国 | 販売名（企業名） | ALEVE (Bayer) |
| | | 効能・効果 | 軽度から中等度の頭痛、インフルエンザ、歯痛 |
| | | 用法・用量 | 15歳以上、1回1錠を8～12時間間隔で服用。1日最大3錠まで |
| | | 備考 | 220mg/錠 naproxen sodiumで承認 |
| | 独国 | 販売名（企業名） | ① DOLORMIN GS mit Naproxen (Johnson & Johnson) ② DOLORMIN für Frauen mit naproxen (Johnson & Johnson) |
| | | 効能・効果 | ① 関節痛による軽度から中等度の痛み 生理痛 |
| | | 用法・用量 | ① 12歳以上、初回に2錠、朝晩で痛みの強さが違う場合は強い時に2錠服用。但し、1日3錠まで。 ② 12歳以上の女性、初回に2錠、症状が残っている場合は8時間～12時間あけてもう1錠服用。1日3錠まで。 |
| | | 備考 | 250mg/錠 Naproxenで承認 |
| 米国 | 販売名（企業名） | ALEVE (Bayer) | |
| | 効能・効果 | 関節炎の小さな痛み、腰痛、筋肉痛、生理痛、 | |

| | | | |
|----|--|----------|---|
| | | | 歯痛、頭痛、感冒時の痛み、解熱 |
| | | 用法・用量 | 1回1カプレット、症状があれば8~12時間あけて服用する 継続服用は10日間まで |
| | | 備考 | 220mg/カプレット、錠、ジェルカプセル、リキッドジェル naproxen sodiumで承認 |
| 加国 | | 販売名（企業名） | ①ALEVE（Bayer） ②MotriMAX（Johnson & Johnson） |
| | | 効能・効果 | ①関節痛、筋肉痛、ねんざ痛、腰痛、頭痛、片頭痛、月経痛、術後の痛み、歯痛、抜歯後の痛み、風邪に伴う痛み、解熱 ②関節痛、筋肉痛、捻挫、腰痛、関節炎 |
| | | 用法・用量 | ①12歳~65歳：1回1錠8~12時間あけて服用。65歳以上：1回1錠12時間あけて服用。24時間以内に2錠を越えて服用しない。 ②1回1カプセル、1日2カプセルまで（8~12時間間隔をあける事） |
| | | 備考 | ①220mg/錠、カプレット、リキッドジェル Naproxenで承認 ②200mg/カプセル naproxenとnaproxen sodiumの等価物 |
| | | | |
| 豪国 | | 販売名（企業名） | Naprogenic（Bayer） |
| | | 効能・効果 | 生理痛 |
| | | 用法・用量 | 6~8時間間隔で1錠ずつ服用する。1日最大5錠まで。 |
| | | 備考 | 275mg/錠 Naproxen sodiumで承認 |

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは可。
 - ✓ 国内、海外においての大規模調査において、高い有効性と安全性が確立されていること。
 - ✓ 類似薬効成分のロキソプロフェンナトリウムやアルミノプロフェンは OTC となっており、それらと比較し副作用の発生頻度など特に多いとは考えられないこと。

2. OTC とする際の留意事項について (薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等)

- ・ 長期連用や頻回使用への注意喚起をすること
- ・ 消化性潰瘍やその既往のある人、及び心血管系の既往のある患者に対しては、原則販売不可とすること。
 - ✓ 添付文書の禁忌の第 1 項に消化性潰瘍のある患者があげられていること。
 - ✓ アメリカ心臓協会 (AHA) は心血管系の既往がある患者やハイリスク患者へのサリチル酸以外の NSAIDs の投与は心臓発作や脳卒中などの心血管系への有害リスクを増大させる恐れがあるとしていること。
- ・ 上記要望内容の効能・効果の内、抜歯後の疼痛、骨折痛、捻挫痛は医師の処方によることが望ましいこと。消化性潰瘍や重篤な肝臓・腎臓・心機能疾患のある患者には、原則販売禁止とすること。

3. その他

- ・ 1 日量 300～600(本剤 3～6 錠)を 2～3 回に分け、空腹時をさけて服用すること。
- ・ 既往症や現在治療中の疾患 (消化性潰瘍、心機能障害)がある場合は、医師あるいは薬剤師と相談の上内服すること。
- ・ 1 週間以上内服しても改善のない場合は、医療機関を受診すること。

5. 参考資料一覧

- 1) ナイキサン錠 100mg 医薬品インタビューフォーム
- 2) ナイキサン錠 100mg 添付文書
- 3) 厚生労働省 平成 28 年 国民生活基礎調査
- 4) 総務省統計局 平成 26 年 10 月人口推計

<海外添付文書>

- 1)Feminax® Ultra 250 mg Gastro-resistant tablets (Bayer) : 英国
- 2)ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé (Bayer) : 仏国
- 3-1)Dolormin® GS mit Naproxen (Johnson & Johnson) : 独国
- 3-2) Dolormin für Frauen mit Naproxen (Johnson & Johnson) : 独国
- 4)ALEVE (Bayer) 外箱 : 米国

5-1) ALEVE (Bayer) モノグラフ : 加国

5-2) MotriMAX (Johnson & Johnson) ネット情報 : 加国

6) Naprogesic (Bayer) 外箱 : 豪国

| | 医療用医薬品 | 医療用医薬品 | OTC | 医療用医薬品 | OTC | 解熱鎮痛薬承認基準 |
|------|---|--|---|--|---|---|
| 販売名 | ナイキサン錠100mg | ロキソニン錠60mg | ロキソニンS | ミナルフェン錠 | ルミフェン | |
| 薬効群 | 鎮痛・抗炎症剤 | 鎮痛・抗炎症・解熱剤 | 解熱鎮痛薬 | 鎮痛・抗炎症・解熱剤 | 解熱鎮痛薬 | 解熱鎮痛薬 |
| 成分分量 | ナプロキセン100mg/錠 | ロキソプロフェンナトリウム水和物68.1mg(無水物として60mg)/錠 | ロキソプロフェンナトリウム水和物68.1mg(無水物として60mg)/錠 | アルミノプロフェン200mg/錠 | アルミノプロフェン200mg/錠 | アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン等 |
| 剤形 | 錠剤 | 錠剤 | 錠剤 | 錠剤 | 錠剤 | 錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤 |
| 効能効果 | ○下記疾患の消炎、鎮痛、解熱 関節リウマチ、変形性関節症、痛風発作、強直性脊椎炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、月経困難症、带状疱疹 ○外傷後並びに手術後の消炎、鎮痛 ○歯科・口腔外科領域における抜歯並びに小手術後の消炎、鎮痛 | ①下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛 ②手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎 ③下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む) | 1) 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外傷痛の鎮痛 2) 悪寒・発熱時の解熱 | ①下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群 ②手術後・外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛 ③下記疾患の解熱 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む) | 1) 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外傷痛の鎮痛 2) 悪寒・発熱時の解熱 | 1) 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛(のどの痛み)・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外傷痛の鎮痛 2) 悪寒(発熱によるさむけ)・発熱時の解熱 |
| 用法用量 | 通常、成人にはナプロキセンとして1日量300～600mg(本剤3～6錠)を2～3回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回400～600mg(本剤4～6錠)を経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には300mg(本剤3錠)を経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 | ①②通常、成人にロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回60mg、1日3回経口投与する。頓用の場合は、1回60～120mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 ③通常、成人にロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回60mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大180mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 | 成人(15歳以上)症状があらわれた時、1回1錠を、なるべく空腹時をさけて服用する。通常1日2回までとするが、再度症状があらわれた場合には3回目を服用できる。服用間隔は4時間以上おくこと。 | ①②通常、成人にはアルミノプロフェンとして1日600mgを3回に分けて毎食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ③通常、成人にはアルミノプロフェンとして1回200mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大600mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 | 成人(15歳以上)症状があらわれた時、1回1錠を、なるべく空腹時をさけて服用する。通常1日2回までとするが、再度症状があらわれた場合には3回目を服用できる。服用間隔は4時間以上おくこと。 | a 1日1回服用の場合 1日1回を限度とし、なるべく空腹時をさけて服用すること。 b 1日2回服用の場合 1日2回を限度とし、なるべく空腹時をさけて服用する。服用間隔は6時間以上おくこと。 c 1日3回服用の場合 1日3回を限度とし、なるべく空腹時をさけて服用する。服用間隔は4時間以上おくこと。 |
| 備考 | 再審査により、効能効果の「急性上気道炎」を削除 | 10%細粒もあり | | 販売中止(H20) | | |



| | |
|------------|--------|
| 日本標準商品分類番号 | 871149 |
|------------|--------|

| | |
|------|------------------------|
| 貯 法 | 室温保存 開封後は光を避けて保存のこと |
| 使用期限 | 外箱、容器に使用期限を表示 |
| 規制区分 | 劇薬 |

| | |
|-------|---------------|
| | 錠100mg |
| 承認番号 | 21700AMZ00196 |
| 薬価収載 | 2005年6月 |
| 販売開始 | 1978年3月 |
| 再評価結果 | 1994年9月 |

鎮痛・抗炎症剤

ナイキサン®錠100mg

NAIXAN®Tablets100mg

(ナプロキセン製剤)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 消化性潰瘍のある患者(ただし、慎重投与の項参照)
〔胃粘膜の防御因子の一つであるプロスタグランジン(PG)の生合成を阻害し、胃潰瘍を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 重篤な血液の異常のある患者
- 3) 重篤な肝障害のある患者〔2)、3) 副作用として血液・肝障害が報告されているため、さらに悪化させるおそれがある。〕
- 4) 重篤な腎障害のある患者〔腎血流量を低下させることがあるので、腎障害をさらに悪化させるおそれがある。〕
- 5) 重篤な心機能不全のある患者
- 6) 重篤な高血圧症の患者〔5)、6) 腎血流量及び水・電解質代謝の調節作用を有するPGの生合成を阻害することにより、Na・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させたり、血圧をさらに上昇させるおそれがある。〕
- 7) 本剤の成分又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 8) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作)又はその既往歴のある患者〔気管支筋拡張に関与するPGの合成を阻害することにより、気管支のれん縮が引き起こされ喘息発作を誘発する。〕
- 9) 妊娠後期の婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)

【組成・性状】

| | |
|---------|---|
| 販 売 名 | ナイキサン錠100mg |
| 成分・含量 | 日局 ナプロキセン 1錠中 100mg |
| 添 加 物 | カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、二酸化ケイ素、ポビドン |
| 剤 形 | 素錠 |
| 色 調 | 白色 |
| 外 形 | |
| サイズ(mm) | 直径：7.0 厚さ3.5 |
| 重 さ(g) | 0.125 |
| 識別コード | TA124 |

【効能・効果】

- 下記疾患の消炎、鎮痛、解熱
関節リウマチ、変形性関節症、痛風発作、強直性脊椎炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、月経困難症、帯状疱疹
- 外傷後並びに手術後の消炎、鎮痛
- 歯科・口腔外科領域における抜歯並びに小手術後の消炎、鎮痛

【用法・用量】

通常、成人にはナプロキセンとして1日量300～600mg(本剤3～6錠)を2～3回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回400～600mg(本剤4～6錠)を経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には300mg(本剤3錠)を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔禁忌〕の項参照)
- 2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者〔ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。〕
- 3) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔まれに血液障害があるので、投与する場合は定期的に血液検査を実施すること。〕
- 4) 出血傾向のある患者〔血小板機能低下が起こることがある。〕
- 5) 肝障害又はその既往歴のある患者〔まれに肝障害があらわれることがあるので、投与する場合は定期的に肝機能検査を実施すること。〕
- 6) 腎障害又はその既往歴のある患者及び腎血流量が低下している患者
- 7) 心機能障害のある患者
- 8) 高血圧症の患者〔6)、7)、8) 非ステロイド性消炎鎮痛剤一般に、腎血流量及び水・電解質代謝の調節作用を有するPGの生合成を阻害することにより、腎障害、浮腫、高血圧症等を発生させる可能性がある。また腎血流量が低下している患者では代償的に腎内PGが増加するとされており、PG合成阻害作用をもつ本剤の影響を受けやすい。〕
- 9) 過敏症の既往歴のある患者
- 10) 気管支喘息の患者〔気管支喘息患者の中には禁忌であるアスピリン喘息患者が含まれている。〕
- 11) 潰瘍性大腸炎の患者〔病態を悪化させることがある。〕
- 12) クロウン病の患者〔病態を悪化させることがある。〕
- 13) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

- 2)慢性疾患(関節リウマチ、変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- ア. 長期投与する場合には、定期的に臨床検査(尿検査、血液検査及び肝機能検査等)を行うこと。
また、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
- イ. 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- 3)急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- ア. 急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。
- イ. 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
- ウ. 原因療法があればこれを行うこと。
- 4)患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。
過度の体温降下、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- 5)感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
- 6)他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- 7)高齢者、小児及び虚弱者には、副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| ヒダントイン系抗てんかん剤 (フェニトイン) | ヒダントインの血中濃度が上昇し、作用が増強することがある。 異常が認められた場合には本剤を減量するなど適切な処置を行う。 | 血漿蛋白結合の競合的拮抗作用 (本剤の蛋白結合率が高く、併用により作用が増強する。) |
| スルホニル尿素系血糖降下剤 (クロロプロパミド、トルブタミド、グリベンクラミド) | 血糖降下剤の作用が増強(低血糖)することがある。 血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤を減量するなど適切な処置を行う。 | |
| 抗凝固剤 (ワルファリン、ダビガトランエテキシラート等) | これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。 |
| 抗血小板剤 (クロピドグレル等) | | |

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| プロベネシド | 本剤の血中濃度が上昇し、半減期が延長することがある。 異常が認められた場合には本剤を減量するなど適切な処置を行う。 | プロベネシドは、本剤の腎排泄ならびに肝代謝を抑える可能性がある。 |
| メトトレキサート | メトトレキサートの血中濃度が上昇し、副作用(骨髄抑制、腎機能不全等)が増強することがある。 異常が認められた場合にはメトトレキサートを減量するなど適切な処置を行う。 | メトトレキサートの腎クリアランス及び尿細管分泌を抑制する。 |
| 降圧剤 (β遮断剤、利尿剤、ACE阻害剤、A-II受容体拮抗剤等) | 降圧作用及び利尿作用が低下することがある。 併用する場合には、定期的に血圧を測定し、用量について注意する。 | 本剤はPGを介する血管拡張作用及び水、ナトリウム排泄作用を抑制する。 |
| ACE阻害剤 A-II受容体拮抗剤 | 腎障害があらわれることがある。 異常が認められた場合には両剤を減量するなど適切な処置を行う。 | 本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 |
| リチウム製剤 (炭酸リチウム) | リチウム中毒(振戦、悪心、嘔吐等)を起こすことがある。 定期的にリチウムの血中濃度を測定し、異常が認められた場合にはリチウム製剤を減量するなど適切な処置を行う。 | 本剤はリチウムの腎クリアランスを低下させ、血中濃度を上昇させる。 |
| ジドブジン | ジドブジンの血中濃度が上昇し、副作用(骨髄抑制等)があらわれるおそれがある。 定期的に血液検査を行うなど観察を十分行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行う。 | ジドブジンの代謝を抑制する。 |
| ニューキノロン系抗菌剤 (エノキサシン等) | 痙攣発作が増強するおそれがある。 異常が認められた場合には両剤の投与を中止し、適切な処置を行う。 | ニューキノロン系抗菌剤の持つGABA結合阻害作用が考えられる。 |
| イグラチモド | 胃腸障害の発現率が増加するおそれがあるため、特に消化性潰瘍があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと(「4. 副作用」の項参照)。 | 両剤ともにプロスタグランジン生合成阻害作用を有する。 |



| | | |
|---------------------------|------------------------------|--|
| アスピリン製剤（抗血小板剤として投与している場合） | アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。 | 本剤が血小板シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) とアスピリンの結合を阻害するためと考えられる。 |
|---------------------------|------------------------------|--|

4. 副作用

総症例26,917例中副作用が報告されたのは941例(3.5%)であった。主な副作用は胃腸障害(0.6%)、腹痛・胃痛・胃部不快感(1.3%)、悪心・嘔吐(0.4%)、食欲不振(0.3%)、発疹(0.3%)、浮腫(0.2%)であった。

(錠：再評価結果、カプセル：承認時)

(1) 重大な副作用

以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分行い、副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック(頻度不明)
- 2) PIE症候群(好酸球増多を伴う肺浸潤：発熱、咳嗽、喀痰を伴うことが多い)(頻度不明)
- 3) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)
- 4) 胃腸出血、潰瘍(いずれも頻度不明)
- 5) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少(いずれも頻度不明)
- 6) 糸球体腎炎、間質性腎炎、腎乳頭壊死、ネフロロゼ症候群、腎不全(いずれも頻度不明)
- 7) 表皮水疱症、表皮壊死、多形性紅斑、胃腸穿孔、大腸炎、劇症肝炎、聴力障害、視力障害、無菌性髄膜炎、血管炎(いずれも頻度不明)が報告されている。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 種類 | 頻度 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|-------------------------------|--------------------------------------|--------|-----------------------|
| 過敏症 | | 発疹、そう痒 | | 蕁麻疹 |
| 皮膚 | | | | 光線過敏症 |
| 消化器 | 胃部不快感、胃痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、便秘、口内炎 | 腹部膨満感、口渇 | | |
| 血液 | | 血小板機能低下(出血時間の延長)〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕 | | |
| 肝臓 | | 黄疸、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇 | | |
| 精神神経系 | 眠気 | めまい、頭痛、手足のしびれ感、耳鳴、聴力減退 | | 痙攣、集中力低下、見当識障害、不眠症、脱毛 |
| その他 | 浮腫 | 心悸亢進、脱力感、血尿 | | |

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、副作用があらわれやすいので、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

・高齢者では、一般に消炎鎮痛剤による消化管の潰瘍、出血等の発現率が高い傾向が認められている。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 2) 妊娠後期には投与しないこと。〔動物実験で周産期・授乳期投与により母体への影響(ラット：妊娠期間延長、死亡)及び新生児毒性(ウサギ、マウス：死産児数増加、離乳率の抑制)並びに胎児毒性(ラット(妊娠末期)：動脈管収縮)が報告されている。〕
- 3) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

1歳以下の乳児に対する安全性は確立していないので、投与しないことが望ましい。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 1) 17-KGSの測定に影響を与えるので、測定に当たっては72時間前までに本剤の投与を打ち切ること。
- 2) 血小板凝集を抑制し、出血時間を延長させることがあるので、出血時間を測定する際には注意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人にナプロキセンを経口投与(250mg)した場合、速やかに吸収され、血漿中濃度のピークは2~4時間後に認められ、半減期は約14時間(8~16時間)であった。¹⁾

2. 代謝

健康成人にナプロキセンを経口投与(200mg)した場合、尿中代謝物は約50%がナプロキセンのグルクロン酸抱合体で、他は主としてO-脱メチル化をうけた6-Demethylnaproxenの硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体であった。²⁾

3. 排泄

健康成人(腎機能正常者)にナプロキセンを経口投与(250mg)した場合、主として腎臓より排泄され、尿中排泄率は24時間後で61.5%、48時間後で78.0%であった。¹⁾ また、経口投与後72時間内では投与量の95%が尿中に排泄された。³⁾

【臨床成績】

臨床効果

二重盲検比較試験を含む国内で実施された経口剤(錠、カプセル)による臨床試験2,090例の概要は下記のとおりである。

| 疾患名 | 有効率(有効以上) | |
|----------|-----------|---------|
| 関節リウマチ | 48.6% | 87/179 |
| 変形性関節症 | 55.8% | 149/267 |
| 痛風発作 | 82.6% | 76/92 |
| 強直性脊椎炎 | 61.3% | 19/31 |
| 腰痛症 | 60.6% | 97/160 |
| 肩関節周囲炎 | 73.3% | 63/86 |
| 頸肩腕症候群 | 62.2% | 56/90 |
| 腱・腱鞘炎 | 68.5% | 50/73 |
| 月経困難症 | 63.9% | 69/108 |
| 帯状疱疹 | 86.2% | 188/218 |
| 外傷後・手術後 | 54.4% | 191/351 |
| 抜歯後・小手術後 | 69.2% | 301/435 |

8) 鈴木良雄 他：日薬理誌 1974；70：465-477

9) Greaves, M. W. et al. : Br. J. Pharmacol. 1975；53：470-470

****【文献請求先】**

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号

TEL：0120-226-898

FAX：06-6375-0177

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用

酢酸法(マウス)⁴⁾、圧刺激法(マウス)⁴⁾、Randall & Selitto法(ラット)⁵⁾等の実験において鎮痛作用が認められた。

2. 抗炎症作用

アジュバント関節炎抑制(ラット)⁶⁾、血管透過性抑制(マウス)⁶⁾、カラゲニン浮腫抑制(ラット)^{5, 6)}、肉芽腫抑制(ラット)^{5, 6)}を指標とする実験において抗炎症作用が認められた。

3. 解熱作用

アジュバント投与による発熱(ラット)⁶⁾、及び酵母投与による発熱(ラット)⁵⁾に対し解熱作用が認められた。

4. 作用機序

リゾゾーム系の組織分解酵素活性の抑制⁷⁾、肉芽組織構成成分の構造的安定化⁸⁾、プロスタグランジン生合成の抑制⁹⁾等の作用に基づくと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

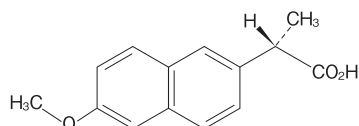
一般名：ナプロキセン(Naproxen)

化学名：(2S)-2-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid

分子式：C₁₄H₁₄O₃

分子量：230.26

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。アセトンに溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)又はクロロホルムにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

[α]_D²⁰：+63.0～+68.5°(乾燥後, 0.1g, クロロホルム, 10mL, 100mm)

融点：154～158℃

【包装】

ナイキサン錠100mg：100錠(10錠×10),
1,000錠(10錠×100),
500錠(バラ)

【主要文献】

- 鈴木輝彦 他：田辺製薬研究報告 1978；225-228
- Sugawara, Y. et al. : Chem. Pharm. Bull. 1978；26(11)：3312-3321
- 高橋忠男 他：Radioisotopes 1973;22(7):351-359
- 小澤 光 他：応用薬理 1972；6(5)：1039-1044
- Roszkowski, A. P. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1971；179(1)：114-123
- 小澤 光 他：応用薬理 1972；6(1)：201-210
- Suzuki, Y. et al. : Jan. J. Pharmacol. 1976;26:91-103



販売

ニプロESファーマ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号



製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

000000

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|------|--------------|--|
| 組織名 | 日本ペインクリニック学会 | |
| 要望番号 | H29-6 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | ナプロキセン |
| | 効能・効果 | 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛 |

2. スイッチOTC化の妥当性に関連する事項

| | |
|--------------|--|
| スイッチOTC化の妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について 可 効能・効果についても問題ないと考える。 〔上記と判断した根拠〕 ほぼ同等薬効のロキソプロフェンナトリウムやアルミノプロフェンはOTCとなっており、それらと比較し副作用の発生頻度など特に多いとは考えられないため。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 長期連用や頻回使用への注意喚起 〔上記と判断した根拠〕 長期連用による胃腸障害、頻回使用による乱用性頭痛の発現を危惧する。</p> <p>3. その他</p> |
| 備考 | |

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|------|---------------|--|
| 組織名 | 一般社団法人 日本腰痛学会 | |
| 要望番号 | H29-6 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | ナプロキセン |
| | 効能・効果 | 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛 |

2. スイッチOTC化の妥当性に関連する事項

| | |
|--------------|--|
| スイッチOTC化の妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について 可とする。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 国内、海外においての大規模調査において、高い有効性と安全性が確立されているため。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 消化性潰瘍やその既往のある人、及び心血管系の既往のある患者に対しては、原則販売不可とする。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 禁忌の第1項に消化性潰瘍のある患者があげられている。 アメリカ心臓協会（AHA）は心血管系の既往がある患者やハイリスク患者へのサリチル酸以外のNSAIDsの投与は心臓発作や脳卒中などの心血管系への有害リスクを増大させる恐れがあるとしている。</p> <p>3. その他</p> |
| 備考 | |

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------|--------------|--|
| 組 織 名 | 日本整形外科学会 | |
| 要望番号 | H29-6 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | ナプロキセン |
| | 効能・効果 | 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛 |

2. スイッチOTC化の妥当性に関連する事項

| | |
|----------------------|---|
| スイッチ OTC化の 妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について 日本のみならず諸外国においても、有効性と安全性が示されており、可と判断する。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 国内では、1978年販売開始された薬剤で長期に使用されている。副作用は3.5%に発生したが軽微なものが多く、広く臨床で使用され有効性が示されている。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 上記要望内容の効能・効果の内、抜歯後の疼痛、骨折痛、捻挫痛は医師の処方によることが望ましい。消化性潰瘍や重篤な肝臓・腎臓・心機能疾患のある患者には、原則販売禁止とする。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 抜歯後の疼痛、骨折痛、捻挫痛などは医師の診断後処方されることが望ましい。消化性潰瘍やその他重篤な疾患の患者に使用することは禁忌であるため。</p> <p>3. その他 1日量300～600mg(本剤3～6錠)を2～3回に分け、空腹時をさけて服用する。既往症や現在治療中の疾患がある場合は、医師あるいは薬剤師と相談の上内服する。また、1週間以上内服しても改善のない場合は、医療機関を受診すること。</p> |
| 備考 | |

スイッチ O T C 医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------|--------------|--|
| 組 織 名 | 日本臨床整形外科学会 | |
| 要望番号 | H29-6 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | ナプロキセン |
| | 効能・効果 | 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛 |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

| | |
|-----------------------|--|
| スイッチ OTC 化の 妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について 国内、海外においての大規模調査において、高い有効性と安全性が確立されているので可とする。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 1978年の発売以来、国内、海外において広く使用されている。1994年9月に再評価結果が公表されている。副作用は総症例26,917例中941例(3.50%)であり、高い安全性が示された。また2014年ハーバード大学が、ナプロキセンが一番リスクの低いNSAIDsであると報告した。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 効能、効果については頭痛・歯痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・月経痛（生理痛）・外傷後の鎮痛に限定する。抜歯の疼痛、骨折痛、捻挫痛については、医師の処方によるものとする。 消化性潰瘍やその既往のある人、及び心血管系の既往のある患者に対しては、原則販売不可とする。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 副作用の主なものは、消化器症状であり(2.6%)、添付文書においても、禁忌の第1項に消化性潰瘍のある患者があげられている。 2007年アメリカ心臓協会(AHA)は、心血管系の既往がある患者やハイリスク患者へのサリチル酸以外のNSAIDsへの投与は、シクロオキシゲナーゼ2(COX-2)阻害作用により心臓発作や脳卒中などの心血管系への有害リスクを増大させるおそれがあるため、他の非サリチル酸系NSAIDsと同様にナプロキセンも、これらの患者に投与する鎮痛剤の第一選択薬とすべきではないとするステートメントを出している。</p> |
|-----------------------|--|

| | |
|----|--|
| | <p>3. その他</p> <p>1 日量 300mg を 3 回に分け、空腹時を避け服用する。</p> <p>消化性潰瘍のある人、またその既往のある人は、主治医と相談のうえ服用すること。</p> <p>心機能障害のある人は、医師あるいは薬剤師に相談の上服用すること。</p> <p>1 週以上服用しても改善の見られない場合は、必ず医療機関を受診すること。</p> |
| 備考 | |

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------|--------------|--|
| 組 織 名 | 日本疼痛学会 | |
| 要望番号 | H29-6 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | ナプロキセン |
| | 効能・効果 | 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛 |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

| | |
|----------------|---|
| スイッチ OTC 化の妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について 可</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 ナプロキセンは NSAIDs の一つとして標準的な薬剤であり、その有効性及び安全性が認められ国民によるセルフメディケーションの考えに合致する。 イギリス、フランス、ドイツ、アメリカ、カナダ、オーストラリアにおいて既に OTC 化されている。また、臨床試験成績より半減期が約 14 時間であることが明らかとなっており、既に OTC 化されているロキソプロフェンと比較して長時間作用が持続するという特徴を持つ。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 必ずしもナプロキセンだけについての調査報告ではないが、ナプロキセンを含む非選択的 NSAIDs では連用により消化管粘膜障害(胃潰瘍・十二指腸潰瘍など)が生じる。NSAIDs3 ヶ月以上の連用により、その発症頻度は約 10%となる。また、その発症リスクは 3 ヶ月以内で特に高く、服薬から 30 日頃に急激に増加する。このため、適切な医療機関でモニタリングされていない(可能性がある)患者への OTC 薬であるため、30 日以内の使用期間を原則として設定することが望ましい。 漫然と服用をすることを防ぐため、痛みの程度による最適な用法・用量を提示する。また、月経痛（生理痛）等、痛みが予測できる場合には、痛み発症前に服用する。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 ・日本消化器病学会消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 ・Arch Intern Med 2000; 160: 2093-9</p> |
|----------------|---|

| | |
|----|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・Lancet 2010; 376: 173-9 ・臨床試験成績において、低頻度であるものの重篤な副作用が挙げられており長期的に服用することは望ましくないと考える。また、最高血中濃度に到達するのは服用後、2～4 時間後とされているため、痛みが現れる前に服用することが適切であると考ええる。 <p>3. その他</p> <p>現在、国際的な診断群分類である ICD-11 が準備されており、炎症に伴う運動器疼痛を「筋骨格系疼痛」として表記することが予定されている。このため、ナプロキセンの適応病因として「関節痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛」については筋骨格系疼痛という用語に纏めて記載することが望ましい。</p> |
| 備考 | |

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|------|--------------|--|
| 組織名 | 日本 OTC 医薬品協会 | |
| 要望番号 | H29-6 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | ナプロキセン |
| | 効能・効果 | 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛 |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

| | |
|-----------------------|---|
| スイッチ OTC 化の 妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について</p> <p>本剤の OTC 化は「可」と考える。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 すでに同種同効薬のイブプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アルミノプロフェンが一般用医薬品として販売されている事から、医師の指導監督なしでも適切に使用可能な医薬品であると考ええる。</p> <p>また、海外 30 カ国以上で一般用医薬品としての使用実績がある事からも、生活者の選択の幅の拡大に貢献できると考える。</p> |
| | <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>セルフチェックシートの活用等により適正使用を図り、適切な注意喚起を行う。</p> <p>なお、効能・効果及び用法・用量は、下記が妥当であると考ええる。</p> <p>【効能・効果】</p> <p>○次の諸症状の鎮痛と解熱 頭痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）</p> <p>○歯痛・抜歯後の疼痛並びに外傷痛の鎮痛</p> <p>以上のように一般用医薬品製造販売承認基準の解熱鎮痛薬の効能・効果の範囲内とする</p> |

| | |
|----|---|
| | <p>【用法・用量】 症状が現れた時、次の量をなるべく空腹時をさけて水又はお湯で服用してください。 成人（15歳以上）1回1錠、1日3回服用する。 （服用間隔は4時間以上あけること）</p> <p>3. その他</p> |
| 備考 | |

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

鎮痛・抗炎症剤

劇薬

ナイキサン[®]錠100mg

NAIXAN[®]Tablets100mg

| | |
|-------------------------------|---|
| 剤形 | 素錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 |
| 規格・含量 | 1錠中 日局 ナプロキセン 100mg 含有 |
| 一般名 | 和名：ナプロキセン 洋名：Naproxen |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2005年2月24日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2005年6月10日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1978年3月28日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 販売：ニプロ ES ファーマ株式会社 製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp |

本 IF は 2017 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

目次

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

IF の発行

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯…………… 6
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名…………… 7
- 2. 一般名…………… 7
- 3. 構造式又は示性式…………… 7
- 4. 分子式及び分子量…………… 7
- 5. 化学名(命名法)…………… 7
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 7
- 7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質…………… 9
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 10
- 3. 有効成分の確認試験法…………… 10
- 4. 有効成分の定量法…………… 10

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形…………… 11
- 2. 製剤の組成…………… 11
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 11
- 4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 12
- 5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 12
- 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 13
- 7. 溶出性…………… 13
- 8. 生物学的試験法…………… 13
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 13
- 10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 13
- 11. 力価…………… 13
- 12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 14
- 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 14
- 14. その他…………… 14

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果…………… 15
- 2. 用法及び用量…………… 15
- 3. 臨床成績…………… 15

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 17
- 2. 薬理作用…………… 17

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法…………… 18
- 2. 薬物速度論的パラメータ…………… 18
- 3. 吸収…………… 19
- 4. 分布…………… 19
- 5. 代謝…………… 20
- 6. 排泄…………… 20
- 7. 透析等による除去率…………… 20

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 1. 警告内容とその理由…………… 21
- 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 21
- 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 21
- 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 21
- 5. 慎重投与内容とその理由…………… 21
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 22
- 7. 相互作用…………… 23
- 8. 副作用…………… 24
- 9. 高齢者への投与…………… 26
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 26
- 11. 小児等への投与…………… 27
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 27
- 13. 過量投与…………… 27
- 14. 適用上の注意…………… 28
- 15. その他の注意…………… 28

| | |
|---------|----|
| 16. その他 | 28 |
|---------|----|

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------|----|
| 1. 薬理試験 | 29 |
| 2. 毒性試験 | 29 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. 規制区分 | 31 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 31 |
| 3. 貯法・保存条件 | 31 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 31 |
| 5. 承認条件等 | 31 |
| 6. 包装 | 31 |
| 7. 容器の材質 | 31 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 32 |
| 9. 国際誕生年月日 | 32 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 32 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 32 |
| 12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 32 |
| 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 | 32 |
| 14. 再審査期間 | 33 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 33 |
| 16. 各種コード | 34 |
| 17. 保険給付上の注意 | 34 |

X I. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 35 |
| 2. その他の参考文献 | 35 |

X II. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 37 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 38 |

X III. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 41 |
|----------|----|

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ナイキサンはアメリカのシンテックス社において、研究開発されたナプロキセンを含有する製剤である。

ナプロキセンはプロピオン酸系の非ステロイド性の消炎鎮痛剤で、基礎及び臨床試験において優れた鎮痛作用、抗炎症作用、解熱作用が認められている。

1978年3月に「ナイキサン錠」、1987年12月に「ナイキサンカプセル」を発売した。1994年9月に医薬品再評価結果平成6年度その2において再評価結果が通知されている(再評価結果の内容は32頁参照)。平成16年6月2日付薬食発第0602009号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づき、2005年2月「ナイキサン錠 100mg」「ナイキサンカプセル 300mg*」として再承認され、同年6月に変更銘柄名にて薬価収載された。

2010年10月に田辺製薬販売(株)(現ニプロESファーマ株式会社)が田辺三菱製薬(株)より移管を受け販売を開始した。

*「ナイキサンカプセル 300mg」は2009年5月に販売を中止した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 本剤は血漿中濃度半減期が約14時間(健康成人6名, 250mg経口投与)と中時間持続型に属する非ステロイド性消炎鎮痛剤である。

このため持続性のある鎮痛効果を示し、その作用は速効的であり、また服用が簡便なB.I.D.投与(1日2回投与)が可能である。

(2) 総症例26,917例中副作用が報告されたのは941例(3.50%)であった。主な副作用は胃腸障害(0.6%)、腹痛・胃痛・胃部不快感(1.3%)、悪心・嘔吐(0.4%)、食欲不振(0.3%)、発疹(0.3%)、浮腫(0.2%)であった。(錠：再評価結果, カプセル：承認時)

重大な副作用として、ショック、PIE症候群、皮膚粘膜眼症候群、胃腸出血、潰瘍、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少、糸球体腎炎、間質性腎炎、腎乳頭壊死、ネフローゼ症候群、腎不全、表皮水疱症、表皮壊死、多形性紅斑、胃腸穿孔、大腸炎、劇症肝炎、聴力障害、視力障害、無菌性髄膜炎、血管炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

22204-53-1 (Naproxen)

1. 販売名

(1) 和名 :

ナイキサン錠 100mg

(2) 洋名 :

NAIXAN Tablets 100mg

(3) 名称の由来 :

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

ナプロキセン(JAN)

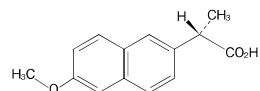
(2) 洋名(命名法) :

Naproxen (INN)

(3) ステム :

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₁₄O₃

分子量 : 230.26

5. 化学名(命名法)

(2S)-2-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : RS-3540 (ナイキサン錠)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性：

アセトンに溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)又はクロロホルムにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性：

ほとんど認められない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点：

融点：154～158℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：4.90 (未補正：5%エタノール溶液)

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

旋光度：

$[\alpha]_D^{20}$ ：+63.0～+68.5° (乾燥後、0.1g、クロロホルム、10mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|----------|---------------------------|---------------|-------------|--|---|
| 長期保存試験*1 | 室温, 室内散光 (200～1,200lx) | 無色瓶 | 3年 | 2年目から外観が変化(わずかに黄褐色)し、400nmにおける透過率の低下がみられた。また、1年目からエチル体、2年6ヵ月目からアセチル体が認められ、3年目にはエタノール体も認められた。 | |
| | | 褐色瓶 | 3年 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 温度*1 | 40℃ | 褐色瓶 | 1年 | 変化なし |
| | | 60℃ | 褐色瓶 | 1年 | 変化なし |
| | 湿度*1 | 25℃, 79%RH | 褐色瓶 (開栓) | 1年 | 変化なし |
| | | 40℃, 80%RH | 褐色瓶 (開栓) | 1年 | 変化なし |
| | 光 | 太陽光*1 | 褐色瓶 | 3ヵ月 | 変化なし |
| | | | 無色瓶 | 3ヵ月 | 20日目から外観がわずかに黄褐色に変化した。10日目にはTLCは異種スポットを認めた。 |
| | | 紫外線*2 | 褐色瓶 | 60時間 | 変化なし |
| | | | 無色瓶 | 60時間 | 変化なし |

*1. 試験項目：性状、確認試験、融点、旋光度、純度試験、乾燥減量、強熱残分、赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、含量

*2. 試験項目：性状、確認試験、融点、旋光度、溶状、赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、含量

3. 有効成分の確認試験法

日局「ナプロキセン」の確認試験による。

- (1) ヨウ化カリウム試液及びヨウ素酸カリウム溶液による呈色反応
- (2) 過塩素酸鉄(Ⅲ)・エタノール試液による呈色反応(カルボン酸の反応による確認)
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

日局「ナプロキセン」の定量法による。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液による滴定法(指示薬：フェノールフタレイン試液 3滴)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

| | |
|---------|---|
| 剤形 | 素錠 |
| 色調 | 白色 |
| 外形 |  |
| サイズ(mm) | 直径 : 7.0 厚さ : 3.5 |
| 重さ(g) | 0.125 |

(2) 製剤の物性 :

硬度 : 約 5.5kg/cm² (Schleuniger 硬度計)

(3) 識別コード :

TA124 (錠剤表面)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

| | |
|------|---|
| 有効成分 | 日局 ナプロキセン |
| 含量 | 1 錠中 100mg |
| 添加物 | カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, トウモロコシデンプン, 二酸化ケイ素, ポビドン |

(2) 添加物 :

上記(1)項参照

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験の種類 | 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------|---------------------|------------|-----------------|----------------|---------------------------------|
| 長期保存試験*1 | 25℃, 60%RH | | PTP +アルミニウム袋+紙箱 | 4年1ヵ月 | 変化なし |
| 加速試験*2 | 40℃, 75%RH | | PTP | 6ヵ月 | 外観が変化(ごく薄い黄色)したが, 他の試験項目は変化なし。 |
| 苛酷試験 | 温度*3 | 40℃ | ガラス瓶 | 1年 | 変化なし |
| | | 40℃←→-5℃*5 | ガラス瓶 | 3ヵ月 | 変化なし |
| | 湿度*3 | 室温, 75%RH | ガラス瓶(開放) | 1年 | 乾燥減量が経時的にわずかに増加した。 |
| | | 40℃, 75%RH | ガラス瓶(開放) | 6ヵ月 | 乾燥減量のわずかな増加が認められた。 |
| | 光 | 室温, 室内散光*3 | ガラス瓶 | 1年 | 9ヵ月目に外観がごく薄い黄色に変化した。 |
| | | | PTP | 1年 | 6ヵ月目に外観がごく薄い黄色に変化した。 |
| | | 室温, 日光*3 | ガラス瓶 | 3ヵ月 | 1ヵ月目から外観が帯黄褐色に変化し, 特異臭をわずかに感じた。 |
| | | | 褐色ガラス瓶 | 3ヵ月 | 変化なし |
| | 25℃ 1,000lx (蛍光灯)*4 | PTP | 120万lx・h | 外観が変化(微淡黄色)した。 | |
| | | 褐色ガラス瓶 | 120万lx・h | 変化なし | |

*1. 試験項目 : 性状, 確認試験, 純度試験, 質量偏差試験, 溶出試験, 含量

*2. 試験項目 : 外観, 確認試験, 崩壊試験, 含量

*3. 試験項目 : 性状, 硬度, 摩損度, 乾燥減量, 比旋光度, 崩壊試験, 溶出率, 紫外線吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフィー, ガスクロマトグラフィー, 含量

*4. 試験項目 : 性状, 硬度, 確認試験, 純度試験, 崩壊試験, 含量

*5 : 40℃で15時間加熱した後, 約1時間で-5℃まで冷却, 同温度で7時間保ち, 再び1時間で40℃まで加熱し15時間同温度に保つ。以下同様に自動的に周期的変温に設定した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

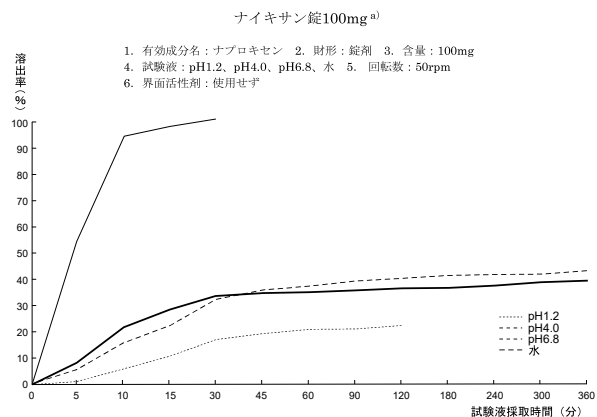
該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

「局外規」ナプロキセン錠の溶出試験による。すなわち、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2) 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率が 85%以上である。



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 過塩素酸鉄(III)・エタノール試液による呈色反応(カルボン酸の反応による確認)
- (2) ヒドロキサム酸鉄錯塩による確認
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 旋光度測定法
- (5) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

水酸化ナトリウム液による滴定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 下記疾患の消炎、鎮痛、解熱
関節リウマチ、変形性関節症、痛風発作、強直性脊椎炎、腰痛症、肩関節周囲炎、
頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、月経困難症、帯状疱疹
- 外傷後並びに手術後の消炎、鎮痛
- 歯科・口腔外科領域における抜歯並びに小手術後の消炎、鎮痛

2. 用法及び用量

通常、成人にはナプロキセンとして1日量300～600mg（本剤3～6錠）を2～3回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回400～600mg（本剤4～6錠）を経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には300mg（本剤3錠）を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)：

該当しない

(2) 臨床効果：

二重盲検比較試験を含む国内で実施された経口剤(錠,カプセル)による臨床試験2,090例の概要は下記のとおりである。

| 疾患名 | 有効率 | (有効以上) |
|----------|-------|---------|
| 関節リウマチ | 48.6% | 87/179 |
| 変形性関節症 | 55.8% | 149/267 |
| 痛風発作 | 82.6% | 76/92 |
| 強直性脊椎炎 | 61.3% | 19/31 |
| 腰痛症 | 60.6% | 97/160 |
| 肩関節周囲炎 | 73.3% | 63/86 |
| 頸肩腕症候群 | 62.2% | 56/90 |
| 腱・腱鞘炎 | 68.5% | 50/73 |
| 月経困難症 | 63.9% | 69/108 |
| 帯状疱疹 | 86.2% | 188/218 |
| 外傷後・手術後 | 54.4% | 191/351 |
| 抜歯後・小手術後 | 69.2% | 301/435 |

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

- ・ 関節リウマチ
フェニルブタゾンを対照薬とした多施設二重盲検試験¹⁾。
 - ・ 変形性関節症
ジクロフェナクナトリウムを対照薬とした多施設二重盲検試験²⁾。
 - ・ 腰痛症
インドメタシンを対照薬とした多施設二重盲検試験³⁾。
イブプロフェンとの二重盲検試験⁴⁾。
- 1) 勝 正孝 他：臨床と研究 1978；55（12）：3997-4020
2) 天児民和 他：臨床と研究 1978；55（5）：1555-1563
3) 服部 奨 他：基礎と臨床 1978；12（11）：2902-2912
4) 日下部明 他：現代の診療 1979；21（4）：521-534

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験

(市販後臨床試験)：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

非ステロイド性消炎鎮痛剤等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

リゾチーム系の組織分解酵素活性の抑制(ラット)⁵⁾、肉芽組織構成成分の構造的安定化(ラット)⁶⁾、プロスタグランジン生合成の抑制(ラット、*in vitro*)⁷⁾等の作用に基づくと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 鎮痛作用

酢酸法(マウス)⁸⁾、圧刺激法(マウス)⁸⁾、Randall & Selitto 法(ラット)⁹⁾等の実験において鎮痛作用が認められた。

2) 抗炎症作用

アジュバント関節炎抑制(ラット)¹⁰⁾、血管透過性抑制(マウス)¹⁰⁾、カラゲニン浮腫抑制(ラット)^{9,10)}、肉芽腫抑制(ラット)^{9,10)}を指標とする実験において、抗炎症作用が認められた。

3) 解熱作用

アジュバント投与による発熱(ラット)¹⁰⁾、及び酵母投与による発熱(ラット)⁹⁾に対して、解熱作用が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

解熱作用：アジュバント投与による発熱に対しナプロキセン 20mg/kg 投与されたラットにおいて投与 11 時間後に有意な解熱効果が認められ、25 時間以上の効果の持続がみられた¹⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

本剤の血中濃度と有効率には、相関があるとの報告がある。

トラフ(継続投与中の最低濃度)時、本剤は 25 ~ 41 μ g/mL で約 30%、42 ~ 54 μ g/mL で約 55%、55 ~ 92 μ g/mL で 70%以上の有効率で、逆に 18 μ g/mL 以下では有効例はなかった(対象：関節リウマチ)¹¹⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間：

投与後 2 ~ 4 時間(健康成人、250mg 経口投与)¹²⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回経口投与

健康成人にナプロキセンを経口投与(250mg)した場合、速やかに吸収され、血漿中濃度のピークは 2 ~ 4 時間後に認められ、半減期は約 14 時間(8 ~ 16 時間)であった¹²⁾。

2) 反復経口投与

関節リウマチ患者 3 例に 1 日量 600mg を 2 回に分けて 2 週間連続投与した時、2 週間目の投与 3 時間後の平均血中濃度は 48.9 μ g/mL であった¹³⁾。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目-7.相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

(5) クリアランス：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ¹⁴⁾

5.46mL/min (腎機能正常者：8名)

(6) 分布容積：

8.3L (腎機能正常者：8名)¹⁴⁾

(7) 血漿蛋白結合率：

約 99%¹⁵⁾

3. 吸収

吸収部位：消化管(特定されていない)

腸肝循環：認められる¹⁵⁾。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ¹⁵⁾

通過する(ラット)。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ¹⁵⁾

通過する(マウス)。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ¹⁶⁾

血中濃度の約 1%の濃度が乳汁中から検出されている。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ¹⁵⁾

血漿中に最も高く、肝、腎がついで高く、脳に比較的少なかった。

分布ピークは各臓器とも投与後 1～3 時間とみられ、6 時間後以降は著しく減少し、24 時間後ではほとんど消失した(ラット、マウス)。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

部位：肝臓

経路：健康成人にナプロキセンを経口投与(200mg)した場合、尿中代謝物は約 50%がナプロキセンのグルクロン酸抱合体で、他は主として O-脱メチル化を受けた 6-Demethylnaproxen の硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体であった¹⁷⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：

CYP2C9

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

主代謝物である 6-Demethylnaproxen には活性はない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

健康成人(腎機能正常者)にナプロキセン(250mg)を経口投与した場合、主として腎臓より排泄される¹²⁾。

(2) 排泄率：

健康成人(腎機能正常者)にナプロキセン(250mg)を経口投与した場合、尿中排泄率は 24 時間後で 61.5%、48 時間後で 78.0%であった¹²⁾。

(3) 排泄速度：

健康成人(腎機能正常者)にナプロキセン(250mg)を経口投与した場合、経口投与後 72 時間内で投与量の 95%が尿中に排泄された¹⁵⁾。

7. 透析等による除去率

血液透析：ナプロキセンは透析されないが、主代謝物 6-Demethylnaproxen は除去される^{18, 19)}。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1) 消化性潰瘍のある患者(ただし、慎重投与の項参照)[胃粘膜の防御因子の一つであるプロスタグランジン(PG)の生合成を阻害し、胃潰瘍を悪化させるおそれがある。]
- 2) 重篤な血液の異常のある患者
- 3) 重篤な肝障害のある患者(2)、(3)副作用として血液・肝障害が報告されているため、さらに悪化させるおそれがある。]
- 4) 重篤な腎障害のある患者[腎血流量を低下させることがあるので、腎障害をさらに悪化させるおそれがある。]
- 5) 重篤な心機能不全のある患者
- 6) 重篤な高血圧症の患者(5)、(6)腎血流量及び水・電解質代謝の調節作用を有するPGの生合成を阻害することにより、Na・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させたり、血圧をさらに上昇させるおそれがある。]
- 7) 本剤の成分又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 8) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作)又はその既往歴のある患者[気管支筋拡張に関与するPGの合成を阻害することにより、気管支のれん縮が引き起こされ喘息発作を誘発する。]
- 9) 妊娠後期の婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- 1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者[「禁忌」の項参照]
- 2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者[ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治

療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。]

- 3) 血液の異常又はその既往歴のある患者[まれに血液障害があるので、投与する場合は定期的に血液検査を実施すること。]
- 4) 出血傾向のある患者[血小板機能低下が起こることがある。]
- 5) 肝障害又はその既往歴のある患者[まれに肝障害があらわれることがあるので、投与する場合は定期的に肝機能検査を実施すること。]
- 6) 腎障害又はその既往歴のある患者及び腎血流量が低下している患者
- 7) 心機能障害のある患者
- 8) 高血圧症の患者(6)、(7)、(8)非ステロイド性消炎鎮痛剤一般に、腎血流量及び水・電解質代謝の調節作用を有するPGの生合成を阻害することにより、腎障害、浮腫、高血圧症等を発生させる可能性がある。また、腎血流量が低下している患者では代償的に腎内PGが増加するとされており、PG合成阻害作用をもつ本剤の影響を受けやすい。]
- 9) 過敏症の既往歴のある患者
- 10) 気管支喘息の患者[気管支喘息患者の中には禁忌であるアスピリン喘息患者が含まれている。]
- 11) 潰瘍性大腸炎の患者[病態を悪化させることがある。]
- 12) クロウン病の患者[病態を悪化させることがある。]
- 13) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
- 2) 慢性疾患(関節リウマチ、変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
ア、長期投与する場合には、定期的に臨床検査(尿検査、血液検査及び肝機能検査等)を行うこと。
また、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
イ、薬物療法以外の療法も考慮すること。
- 3) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
ア、急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。
イ、原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
ウ、原因療法があればこれを行うこと。
- 4) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。
過度の体温低下、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- 5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
- 6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

7) 高齢者、小児及び虚弱者には、副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| ヒダントイン系抗てんかん剤 (フェニトイン) | ヒダントインの血中濃度が上昇し、作用が増強することがある。 異常が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。 | 血漿蛋白結合の競合的拮抗作用 (本剤の蛋白結合率が高く、併用により作用が増強する。) |
| スルホニル尿素系血糖降下剤 (クロルプロパミド、トルブタミド、グリベンクラミド) | 血糖降下剤の作用が増強(低血糖)することがある。 血糖値に注意し、異常が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。 | |
| 抗凝固剤 (ワルファリン、ダビガトランエテキシラート等) | これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。 |
| 抗血小板剤 (クロピドグレル等) | | |
| プロベネシド | 本剤の血中濃度が上昇し、半減期が延長することがある。 異常が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。 | プロベネシドは、本剤の腎排泄並びに肝代謝を抑える可能性がある。 |
| メトトレキサート | メトトレキサートの血中濃度が上昇し、副作用(骨髄抑制、腎機能不全等)が増強することがある。 異常が認められた場合には、メトトレキサートを減量するなど適切な処置を行う。 | メトトレキサートの腎クリアランス及び尿細管分泌を抑制する。 |
| 降圧剤 (β遮断剤、利尿剤、ACE阻害剤、A-II受容体拮抗剤等) | 降圧作用及び利尿作用が低下することがある。 併用する場合には、定期的に血圧を測定し、用量について注意する。 | 本剤はPGを介する血管拡張作用及び水、ナトリウム排泄作用を抑制する。 |
| ACE阻害剤 A-II受容体拮抗剤 | 腎障害があらわれることがある。 異常が認められた場合には、両剤を減量するなど適切な処置を行う。 | 本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 |
| リチウム製剤(炭酸リチウム) | リチウム中毒(振戦、悪心、嘔吐等)を起こすことがある。 定期的にリチウムの血中濃度を測定し、異常が認められた場合にはリチウム製剤を減量するなど適切な処置を行う。 | 本剤はリチウムの腎クリアランスを低下させ、血中濃度を上昇させる。 |
| ジドブジン | ジドブジンの血中濃度が上昇し、副作用(骨髄抑制等)があらわれるおそれがある。 定期的に血液検査を行うなど観察を十分行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行う。 | ジドブジンの代謝を抑制する。 |
| ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン等) | 痙攣発作を増強するおそれがある。 異常が認められた場合には両剤の投与を中止し、適切な処置を行う。 | ニューキノロン系抗菌剤のもつGABA結合阻害作用が考えられる。 |
| イグラチモド | 胃腸障害の発現率が増加するおそれがあるため、特に消化性潰瘍があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと(「副作用」の項参照)。 | 両剤ともにプロスタグランジン合成阻害作用を有する。 |

| | | |
|---------------------------|------------------------------|--|
| アスピリン製剤(抗血小板剤として投与している場合) | アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。 | 本剤が血小板シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)とアスピリンの結合を阻害するためと考えられる。 |
|---------------------------|------------------------------|--|

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例 26,917 例中副作用が報告されたのは 941 例(3.50%)であった。主な副作用は胃腸障害(0.6%)、腹痛・胃痛・胃部不快感(1.3%)、悪心・嘔吐(0.4%)、食欲不振(0.3%)、発疹(0.3%)、浮腫(0.2%)であった。(錠：再評価結果、カプセル：承認時)

(2) 重大な副作用と初期症状：

以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分行い、副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック(頻度不明)
- 2) PIE 症候群(好酸球増多を伴う肺浸潤：発熱、咳嗽、喀痰を伴うことが多い)(頻度不明)
- 3) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)
- 4) 胃腸出血、潰瘍(いずれも頻度不明)
- 5) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少(いずれも頻度不明)
- 6) 糸球体腎炎、間質性腎炎、腎乳頭壊死、ネフローゼ症候群、腎不全(いずれも頻度不明)
- 7) 表皮水疱症、表皮壊死、多形性紅斑、胃腸穿孔、大腸炎、劇症肝炎、聴力障害、視力障害、無菌性髄膜炎、血管炎(いずれも頻度不明)が報告されている。

(3) その他の副作用：

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 種類 \ 頻度 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---------|-------------------------------------|--|---------------------------|
| 過敏症 | 発疹, そう痒 | | 蕁麻疹 |
| 皮膚 | | | 光線過敏症 |
| 消化器 | 胃部不快感, 胃痛, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 下痢, 便秘, 口内炎 | 腹部膨満感, 口渇 | |
| 血液 | | 血小板機能低下(出血時間の延長) [「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照] | |
| 肝臓 | | 黄疸, AST (GOT)・ALT (GPT)の上昇 | |
| 精神神経系 | 眠気 | めまい, 頭痛, 手足のしびれ感, 耳鳴, 聴力減退 | 痙攣, 集中力低下, 見当識障害, 不眠症, 脱毛 |
| その他 | 浮腫 | 心悸亢進, 脱力感, 血尿 | |

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

| 調査症例数 | 26,917 |
|--------------|-------------------|
| 副作用発現症例数 | 941 |
| 副作用発現件数 | 1,139 |
| 副作用発現症例率 | 3.50% |
| 副作用の種類 | 副作用発現症例数(%) |
| 消化器系 | 856 (3.20) |
| 胃・腹痛・胃部不快感 | 340 (1.26) |
| 胃腸障害 | 162 (0.60) |
| 悪心・嘔吐 | 116 (0.43) |
| 食欲不振 | 79 (0.30) |
| 下痢・軟便 | 47 (0.17) |
| 口内炎・口角炎 | 39 (0.14) |
| 便秘 | 26 (0.10) |
| 過敏症 | 107 (0.40) |
| 発疹 | 82 (0.30) |
| そう痒 | 22 (0.08) |
| 精神神経系 | 72 (0.27) |
| 眠気・朦朧感 | 25 (0.10) |
| 眩暈・ふらつき | 22 (0.08) |
| 頭痛 | 14 (0.05) |
| その他 | 86 (0.32) |
| 浮腫 | 61 (0.23) |

(錠：再評価結果, カプセル：承認時)

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌(次の患者には投与しないこと)＜抜粋＞

- 7) 本剤の成分又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 8) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作)又はその既往歴のある患者〔気管支筋拡張に関与するPGの合成を阻害することにより, 気管支のれん縮が引き起こされ喘息発作を誘発する。〕

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 9) 過敏症の既往歴のある患者
- 10) 気管支喘息の患者〔気管支喘息患者の中には禁忌であるアスピリン喘息患者が含まれている〕

重大な副作用

- 1) ショック(頻度不明)

その他の副作用＜抜粋＞

副作用が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 種類 \ 頻度 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---------|----------|--------|------|
| 過敏症 | 発疹, そう痒 | | 蕁麻疹 |

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では副作用があらわれやすいので, 次の点に注意し, 少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。
・高齢者では, 一般に消炎鎮痛剤による消化管の潰瘍, 出血等の発現率が高い傾向が認められている。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 2) 妊娠後期には投与しないこと。〔動物実験で周産期・授乳期投与により母体への影響(ラット：妊娠期間延長, 死亡)及び新生児毒性(ウサギ, マウス：死産児数増加, 離乳率の抑制)並びに胎児毒性(ラット(妊娠末期)：動脈管収縮)が報告されている。〕

3) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。[母乳中への移行が報告されている。]

11. 小児等への投与

1 歳以下の乳児に対する安全性は確立していないので、投与しないことが望ましい。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 1) 17-KGS の測定に影響を与えるので、測定に当たっては 72 時間前までに本剤の投与を打ち切ること。
- 2) 血小板凝集を抑制し、出血時間を延長させることがあるので、出血時間を測定する際には注意すること。

13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

ナプロキセンの過量投与時の症状と治療^{b)}

症状：臨床的に有意の事後的過量投与の成人での 4 例が報告されている。用量範囲は 1900 ～ 3000mg を毎日(常用量 1 日 500mg の 4 ～ 6 倍)。期間は 3 ～ 7 日。患者の 1 人を除き、うとうと状態、胸やけ、嘔吐(1 人)が生じた。5 ～ 15 ヶ月後に毒性徴候あるいは続発症は生じていない。本薬の血漿中濃度が数例調査されている。時間に対する血漿中薬物濃度曲線下の面積は、500mg1 日 2 回の投与までは比例して上昇するのに対し、大量では上昇が比例せず少ない。本薬の不完全な吸収という要因は除外するとして、この結果は、不均衡に増加した蛋白と結合していない本薬の腎クリアランスの促進のためであるようだ。この効果が本薬の毒性を増したか減少したかについては確かめられていない。

治療：・催吐、あるいは吸引と胃洗による胃内容物の排除。

- ・動物実験では、服用直後に活性炭 5g を適用すると、薬物のその後の吸収を著しく低下させる。
- ・一般的維持療法。
- ・それ以上の治療は、対症的に行う。

症例：・健康人を対象とした過量投与後の薬物動態学的研究。ナプロキセン 1 回投与量 1, 2, 3, 4g が、それぞれ投与された。ナプロキセンの血漿中濃度は、100 ～ 200 μ g/ml へと上昇し、尿中への排泄速度に増加が観察された。研究の結果は、生体は、4g までの用量では、外見上、排泄機構にどのような飽和も見られず、治療範囲の用量と同様の挙動での処理が可能であることを示していた。3g の投与量を夕方を受けた 1 人に、上

腹部に軽度の疼痛が生じたのを除き、副作用の生じなかったことが報告されている。臨床検査の資料は正常であった^{d)}。

- ・ナプロキセン 25g を経口摂取した患者。一過性の軽い胃腸管障害に限って発生した。経口摂取 15 時間後のナプロキセン血漿中濃度は、414 μ g/ml であった^{d)}。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

<解説>

- ・海外において、炎症性関節疾患治療のため NSAIDs (ピロキシカム、ナプロキセン等) を長期間投与された女性において、一時的な不妊が認められたとする症例が報告されている²⁰⁾。
- ・これらの情報を受けて、2001 年 1 月にスウェーデン規制当局(Medical Products Agency:MPA)より、EU 領域内において、全ての NSAIDs で「シクロオキシゲナーゼ阻害剤は可逆的不妊症の原因となる可能性がある」旨の注意を添付文書に記載することを求める声明が出された。
- ・わが国においては、これまでのところ NSAIDs による不妊に関する文献報告はみられていないが、海外での文献報告、スウェーデン規制当局の声明等が勘案されて、NSAIDs 共通の改訂事項として「その他の注意」に記載されることになった。(ただし貼付剤、軟膏剤等は対象外となっている。)

16. その他

該当資料なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

- ・ 中枢神経系への影響は大量投与時にわずかに認められるが、抗炎症剤として用いられる可能性のある用量において、ほとんど認められない(マウス)^{8, 21)}。
- ・ 胃潰瘍形成作用(ラット)^{9, 10)}はアスピリン、インドメタシンより弱かった。また、胃酸分泌(ラット)^{21, 22)}に対して有意な影響を及ぼさなかった。
- ・ ヒトの血液を用いた *in vitro* 試験で、血小板凝集抑制作用が認められた²³⁾。

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 :

LD₅₀ (mg/kg) : 7日間観察²⁴⁾

| | | 経口 | 皮下 | 腹腔内 |
|-------------|---|-------|--------|-------|
| Wistar 系ラット | 雄 | 347.0 | 989.1 | 353.5 |
| | 雌 | 338.1 | 963.4 | 401.6 |
| dd 系マウス | 雄 | 824.8 | 1042.6 | 570.6 |
| | 雌 | 991.1 | 1098.5 | 547.5 |

(2) 反復投与毒性試験 :

- ・ Wistar 系雌雄ラットに 10, 20, 30 及び 60mg/kg/日 1 ヶ月間経口投与において、一般症状及び血液、尿、病理組織学的所見において、本剤に起因すると考えられる変化は、30mg/kg 以上の高用量で認められた。20mg/kg 以下の低用量群では対照群との有意な差は認められなかった²⁵⁾。

- ・ Wistar 系雌雄ラットに 6 ヶ月間経口投与した結果、20mg/kg 以下では、雌 1 例に限局性の胃潰瘍の発生をみた以外は、異常所見は認められなかった。

また 30mg/kg では軽度貧血症状、摂餌量の低下、体重増加の抑制、尿量増加、尿中電解質の減少、血清総蛋白量の低下、脾臓の腫大、軽度の間質性腎炎、雌 1 例に胃潰瘍の発生、脾並びに腸間膜リンパ節に貧血に伴う二次的变化が認められた。

1 ヶ月の回復期間では、上記所見はいずれも認められなかった²⁶⁾。

- ・ ラットに、24 ヶ月間ナプロキセンを 8 ~ 24mg/kg/日経口投与した結果、発癌性は認められなかった^{e)}。

(3) 生殖発生毒性試験 :

ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、雌雄の繁殖能、胎児に対する影響は認められなかった²⁷⁾。

また、ラット、マウスでの器官形成期投与試験においても催奇形作用は認められなかった²⁸⁾。

マウス²⁹⁾、ラット³⁰⁾、ウサギ³¹⁾での周産期投与及び授乳期投与試験において、ラットでは 10mg/kg で妊娠期間の延長、母獣の周産期死亡が認められ、5mg/kg 以上で、死産児数が増加したが、ウサギでは 40mg/kg、マウスでは 80mg/kg で死産児数の増加及び離乳率の抑制が認められた。

(4) その他の特殊毒性 :

依存性は認められなかった。(ラット)³²⁾

<参考>

ラット胎生期動脈管収縮作用

酸性の非ステロイド性消炎鎮痛剤ではプロスタグランジンの合成阻害作用と関連した胎生期動脈管収縮作用が認められている^{f, g)}。ナプロキセンは胎児の動脈管収縮に関する門間の判定基準による評価で、高度の動脈管収縮作用を有することが報告されている^{h)}。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：劇薬
- (2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存
開封後は光を避けて保存のこと。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目-14.適用上の注意」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100錠 (10錠×10)
1000錠 (10錠×100)
500錠 (バラ)

7. 容器の材質

PTP包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム,アルミニウム箔)+アルミニウム袋
(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)+紙箱
瓶包装：褐色ガラス瓶,金属キャップ+紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：
なし

同効薬：
インドメタシン,ジクロフェナク,ロキソプロフェン,ピロキシカム

9. 国際誕生年月日

1980年

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：

- ・ナイキサン錠 100mg 2005年2月24日(販売名変更に伴う再承認)
- ・ナイキサン錠(旧販売名) 1978年1月24日

承認番号：

- ・ナイキサン錠 100mg 21700AMZ00196000
- ・ナイキサン錠(旧販売名) 15300AMZ00010000

11. 薬価基準収載年月日

- ・ナイキサン錠 100mg 2005年6月10日(変更銘柄名での収載日)
- ・ナイキサン錠(旧販売名) 1978年3月10日(2006年3月31日経過措置期間終了)

12. 効能又は効果追加,用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

○一部変更承認年月日：1995年1月19日(再評価結果に伴う変更)

内容：効能・効果の「急性上気道炎」を削除。用法・用量の記載整備。

○効能・効果の呼称変更：2009年7月3日付通知(薬食審査発 0703 第10号,薬食安発 0703 第10号)「医薬品の効能又は効果等における「関節リウマチ」の呼称の取扱いについて」に基づく。

内容：「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に変更した。

13. 再審査結果,再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1994年9月8日

内容：「承認事項の一部を変更すれば,14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。」との結果であった。

| | 承認内容 | 再評価結果 |
|-------|---|--|
| 効能・効果 | 下記疾患の消炎、鎮痛、解熱 慢性関節リウマチ、変形性関節症、痛風発作、強直性脊椎炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、急性上気道炎、月経困難症、帯状疱疹 外傷後ならびに手術後の消炎、鎮痛 歯科・口腔外科領域における抜歯ならびに小手術後の消炎、鎮痛 | 下記疾患の消炎、鎮痛、解熱 慢性関節リウマチ*、変形性関節症、痛風発作、強直性脊椎炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、月経困難症、帯状疱疹 外傷後並びに手術後の消炎、鎮痛 歯科・口腔外科領域における抜歯ならびに小手術後の消炎、鎮痛 |
| 用法・用量 | (錠剤) 通常成人にはナプロキセンとして1日量 300～600mgを2～3回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400～600mgを投与する。頓用する場合及び外傷後ならびに術後初回には300mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (300mg カプセル剤) 通常成人には1日量として本剤2カプセルを2回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回本剤2カプセルを経口投与する。頓用する場合及び外傷後ならびに術後初回には本剤1カプセルを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 なお、ナプロキセンの用法・用量は以下のとおりである。 「通常成人には1日量として300～600mgを2～3回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400～600mgを経口投与する。頓用する場合及び外傷後ならびに術後初回には300mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」 | (錠剤) 通常、成人にはナプロキセンとして1日量 300～600mgを2～3回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400～600mgを経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には300mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (300mg カプセル剤) 通常、成人にはナプロキセンとして1日量 600mgを2回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 600mgを経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には300mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 なお、ナプロキセンの用法・用量は以下のとおりである。 「通常、成人にはナプロキセンとして1日量 300～600mgを2～3回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400～600mgを経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には300mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」 |

※その後「関節リウマチ」という呼称が適当とされ読み替えられている。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT (9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|--------------|------------|-------------------|-----------|
| ナイキサン錠 100mg | 100932302 | 1149007F1142 | 620002531 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 勝 正孝 他：臨床と研究 1973 ; 55 (12) : 3997-4020
- 2) 天児民和 他：臨床と研究 1978 ; 55 (5) : 1555-1563
- 3) 服部 奨 他：基礎と臨床 1978 ; 12 (11) : 2902-2912
- 4) 日下部明 他：現代の診療 1979 ; 21 (4) : 521-534
- 5) Suzuki, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1976 ; 26 : 91-103
- 6) 鈴木良雄 他：日薬理誌 1974 ; 70 : 465-477
- 7) Greaves, M. W. et al. : Br. J. Pharmacol. 1975 ; 53 : 470-470
- 8) 小澤 光 他：応用薬理 1972 ; 6 (5) : 1039-1044
- 9) Roszkowski, A. P. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1971 ; 179 (1) : 114-123
- 10) 小澤 光 他：応用薬理 1972 ; 6 (1) : 201-210
- 11) Day, R. O. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1982 ; 31 (6) : 733-740
- 12) 鈴木輝彦 他：田辺製薬研究報告 1978 ; 225-228
- 13) 小倉博人 他：現代の診療 1981 ; 23 : 195-202
- 14) Anttila, M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1980 ; 18 : 263-268
- 15) 高橋忠男 他：Radioisotopes 1973 ; 22 (7) : 351-359
- 16) Briggs, G. G. et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation 7th. ed. 2005 ; 1121-1124
- 17) Sugawara, Y. et al. : Chem. Pharm. Bull. 1978 ; 26 (11) 3312-3321
- 18) Lars, W. et al. : Scand. J. Rheumatol. 1977 ; 6 : 71-72
- 19) Weber, S. S. et al. : Am. J. Hosp. Pharm. 1979 ; 36 : 1567-1569
- 20) Smith, G. et al. : Br J. Reumatol. 1996 ; 35 (5) : 458-462
- 21) 石田柳一 他：基礎と臨床 1974 ; 8 (10) : 3056-3064
- 22) 工藤幸司 他：応用薬理 1979 ; 18 (4) : 681-693
- 23) McIntyre, B. A. et al. : Thromb. Res. 1977 ; 12 (1) : 67-77
- 24) 倉本昌明 他：四国医学雑誌 1973 ; 29 : 439-453
- 25) 藤村 一 他：薬理と治療 1978 ; 6 (4) : 934-949
- 26) 藤村 一 他：薬理と治療 1978 ; 6 (4) : 951-979
- 27) 鈴木利昭 他：田辺製薬研究報告 1978 ; 133-155
- 28) 倉本昌明 他：四国医学雑誌 1973 ; 29 : 465-470
- 29) 鈴木利昭 他：田辺製薬研究報告 1978 ; 188-121
- 30) 鈴木利昭 他：田辺製薬研究報告 1978 ; 156-170
- 31) 平沢和男 他：田辺製薬研究報告 1978 ; 202-215
- 32) 石田柳一 他：応用薬理 1979 ; 18 (4) : 673-680

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会編：医療用医薬品 品質情報集(オレンジブック), 薬事日報社

2002 ; 13 : 126-126

- b) 清藤英一：過量投与時の症状と治療(第2版), 東洋書店 1990 : 64-65
- c) Runkel R. et al. : Clin. Pharmac. Ther. 1976 ; 20 (3) : 269-277
- d) Fredel E. W. et al. : JAMA 1977 ; 238 (9) : 938-938
- e) Roche Laboratories Inc. : Naprosyn 米国添付文書 2007年9月
- f) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報, 1984 ; 66 : 9-12
- g) 門間和夫 他：小児科の進歩 1983 ; 2 : 95-101
- h) 門間和夫 他：日本新生児学会雑誌 1984 ; 20 (3) : 508-518

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売されていない)

<参考>

ナプロキセンとして

Naprosyn (Roche, アメリカ, イギリス, カナダ, オーストラリア等)などが発売されている。

本邦における効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりであり, 外国での承認状況とは異なる。

| |
|---|
| <p>【効能・効果】</p> <ul style="list-style-type: none"> 下記疾患の消炎, 鎮痛, 解熱, 関節リウマチ, 変形性関節症, 痛風発作, 強直性脊椎炎, 腰痛症, 肩関節周囲炎, 頸肩腕症候群, 腱・腱鞘炎, 月経困難症, 帯状疱疹 外傷後並びに手術後の消炎, 鎮痛 歯科・口腔外科領域における抜歯並びに小手術後の消炎, 鎮痛 <p>【用法・用量】</p> <p>通常, 成人にはナプロキセンとして 1 日量 300 ~ 600mg (本剤 3 ~ 6 錠) を 2 ~ 3 回に分け, なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400 ~ 600mg (本剤 4 ~ 6 錠) を経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には 300mg (本剤 3 錠) を経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。</p> |
|---|

米国における発売状況

| | |
|-------|---|
| 販売名 | Naprosyn |
| 会社名 | Genentech Inc. |
| 剤形・規格 | 錠剤: 250mg, 375mg, 500mg 懸濁液: 125mg/5mL |
| 効能・効果 | <ul style="list-style-type: none"> 関節リウマチ, 骨粗しょう症, 強直性脊椎炎及び若年性関節リウマチの症状緩和 腱炎, 滑液包炎及び痛風発作の症状緩和 鎮痛 月経困難症 |
| 用法・用量 | <ul style="list-style-type: none"> 関節リウマチ, 変形性関節症, 強直性脊椎炎の症状緩和 250, 375 または 500mg/日を朝夕 2 回投与。 若年性関節リウマチ 1 日 10mg/kg を 2 回に分けて投与。2 歳以上の患者に投与することが望ましく, 投与量は患者の体重を基にして算出すること。 鎮痛, 月経困難症, 急性腱炎, 滑液包炎 初回投与量はナプロキセン塩として 550mg (ナプロキセン 500mg) とし, 必要に応じて 12 時間毎に 550mg あるいは 6 ~ 8 時間毎に 275mg を投与する。初回 1 日量は 1375mg を超えてはいけない。 痛風発作 初回 750mg を投与し, 発作が寛解するまで 8 時間毎に 250mg を追加投与すること。 |

DailyMed [Naprosyn(Genentech Inc.),2010 年 10 月]より

英国における発売状況

| | |
|-------|---|
| 販売名 | Naprosyn 250mg Tablets, 500mg Tablets |
| 会社名 | Roche Products Limited |
| 剤形・規格 | 錠剤: 250mg, 500mg |
| 効能・効果 | 関節リウマチ, 変形性関節症, 強直性脊椎炎, 痛風発作, 筋骨格障害, 月経困難症, 若年性関節リウマチ |
| 用法・用量 | <ul style="list-style-type: none"> 関節リウマチ, 変形性関節症及び強直性脊椎炎 500mg ~ 1g を 12 時間毎に 2 回あるいは 1 回量として投与。以下の場合, 急性期用量として 750mg/日あるいは 1g/日が推奨される。 <ul style="list-style-type: none"> a) 重症の夜間疼痛/朝のこわばりを繰り返す患者 b) 高用量の他の抗リウマチ薬から Naprosyn に変更された患者 c) 疼痛が主要な症状である変形性関節症 痛風発作 初回 750mg を投与し, 発作が寛解するまで 8 時間毎に 250mg を追加投与すること。 筋骨格障害, 月経困難症 初回投与量は 500mg とし, 必要に応じて 6 ~ 8 時間毎に 250mg を投与する。初日以降, 最大 1 日量は 1250mg とする。 若年性関節リウマチ (5 歳以上) 1 日 10mg/kg を 12 時間毎に 2 回に分けて投与。本剤は 16 歳以下の小児では他の疾患に用いないことが望ましい。 |

eMC [Naprosyn(Roche Products Limited), 2013 年 4 月]より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり, 米 FDA, オーストラリア分類とは異なる。

| |
|--|
| <p>【使用上の注意】妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</p> <ol style="list-style-type: none"> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 妊娠後期には投与しないこと。〔動物実験で周産期・授乳期投与により母体への影響(ラット: 妊娠期間延長, 死亡)及び新生児毒性(ウサギ, マウス: 死産児数増加, 離乳率の抑制)並びに胎児毒性(ラット(妊娠末期): 動脈管収縮)が報告されている。〕 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中への移行が報告されている。〕 |
|--|

| | |
|---|--------------------|
| | 分類 |
| FDA : Pregnancy Category | C (2010 年 10 月) *1 |
| オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy) | C (2013 年 7 月) *2 |

*1 : 米国の添付文書[Naprosyn(Genentech Inc.)]より

*2 : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)より

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

C：Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】小児等への投与
1歳以下の乳児に対する安全性は確立していないので、投与しないことが望ましい。

| | 記載内容 |
|-------------------------|---|
| 米国の添付文書*1 (2010年10月) | <p>CLINICAL PHARMACOLOGY (抜粋) Special Populations Pediatric Patients In pediatric patients aged 5 to 16 years with arthritis, plasma naproxen levels following a 5 mg/kg single dose of naproxen suspension (see DOSAGE AND ADMINISTRATION) were found to be similar to those found in normal adults following a 500 mg dose. The terminal half-life appears to be similar in pediatric and adult patients. Pharmacokinetic studies of naproxen were not performed in pediatric patients younger than 5 years of age. Pharmacokinetic parameters appear to be similar following administration of naproxen suspension or tablets in pediatric patients. EC-NAPROSYN has not been studied in subjects under the age of 18.</p> <p>PRECAUTION (抜粋) Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established. Pediatric dosing recommendations for juvenile arthritis are based on well-controlled studies (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). There are no adequate effectiveness or dose-response data for other pediatric conditions, but the experience in juvenile arthritis and other use experience have established that single doses of 2.5 to 5 mg/kg (as naproxen suspension, see DOSAGE AND ADMINISTRATION), with total daily dose not exceeding 15 mg/kg/day, are well tolerated in pediatric patients over 2 years of age.</p> |

| | 記載内容 |
|-------------------------|---|
| 米国の添付文書*1 (2010年12月) | <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION (抜粋) Juvenile Arthritis The use of NAPROSYN Suspension is recommended for juvenile arthritis in children 2 years or older because it allows for more flexible dose titration based on the child's weight. In pediatric patients, doses of 5 mg/kg/day produced plasma levels of naproxen similar to those seen in adults taking 500 mg of naproxen (see CLINICAL PHARMACOLOGY).</p> <p>The recommended total daily dose of naproxen is approximately 10 mg/kg given in 2 divided doses (ie, 5 mg/kg given twice a day).</p> |
| 英国の SPC*2 (2013年4月) | <p>4. CLINICAL PARTICULARS(抜粋) 4.1 Therapeutic indications Children : Juvenile rheumatoid arthritis</p> <p>4.2 Posology and method of administration Children (over 5 years) For juvenile rheumatoid arthritis: 10mg/kg/day taken in 2 doses at 12-hour intervals. Naprosyn is not recommended for use in any other indication in children under 16 years of age.</p> |

*1：DailyMed [Naprosyn(Genentech Inc.)]より

*2：eMC [Naprosyn(Roche Products Limited)]より

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

Ⅲ 世帯員の健康状況

1 自覚症状の状況

病気やけが等で自覚症状のある者〔有訴者〕（熊本県を除く。）は人口千人当たり 305.9（この割合を「有訴者率」という。）となっている。

有訴者率（人口千対）を性別にみると、男 271.9、女 337.3 で女が高くなっている。

年齢階級別にみると、「10～19 歳」の 166.5 が最も低く、年齢階級が高くなるにしたがって上昇し、「80 歳以上」では 520.2 となっている。（表 11）

症状別にみると、男では「腰痛」での有訴者率が最も高く、次いで「肩こり」、「せきやたんが出る」、女では「肩こり」が最も高く、次いで「腰痛」、「手足の関節が痛む」となっている（図 19）。

なお、足腰に痛み（「腰痛」か「手足の関節が痛む」のいずれか若しくは両方の有訴者。以下「足腰に痛み」という。）のある高齢者（65 歳以上）の割合は、男では 210.1、女では 266.6 となっている（41 頁 統計表第 10 表参照）。

（参考）「健康日本 21（第 2 次）」の目標 足腰に痛みのある高齢者の割合の減少（千人当たり）
 目標値：男性 200 人 女性 260 人 【平成 34 年度】

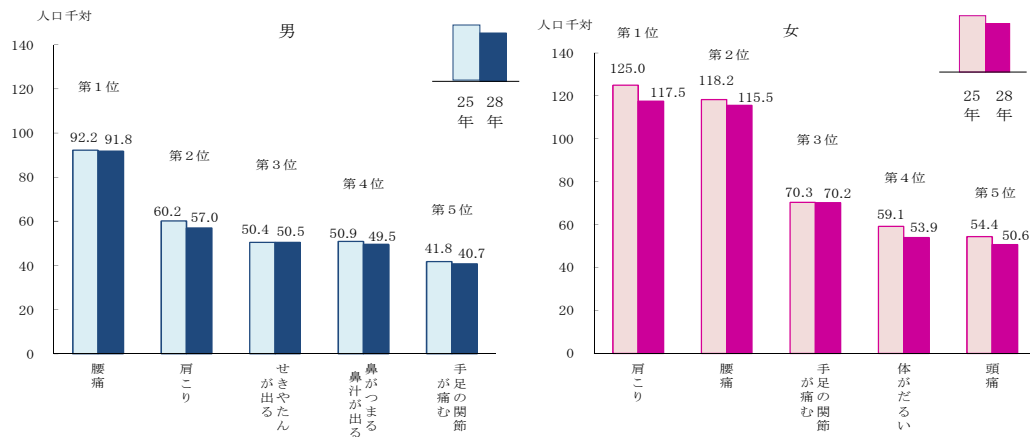
表 11 性・年齢階級別にみた有訴者率（人口千対）

（単位：人口千対）

| 年齢階級 | 平成28年 | | | 平成25年 | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 総数 | 男 | 女 | 総数 | 男 | 女 |
| 総数 | 305.9 | 271.9 | 337.3 | 312.4 | 276.8 | 345.3 |
| 9歳以下 | 185.7 | 198.1 | 172.8 | 196.5 | 204.7 | 187.9 |
| 10～19 | 166.5 | 162.4 | 170.7 | 176.4 | 175.2 | 177.8 |
| 20～29 | 209.2 | 167.7 | 250.3 | 213.2 | 168.7 | 257.6 |
| 30～39 | 250.6 | 209.0 | 291.2 | 258.7 | 214.4 | 301.4 |
| 40～49 | 270.0 | 224.9 | 313.6 | 281.1 | 234.3 | 325.7 |
| 50～59 | 308.8 | 263.0 | 352.8 | 319.5 | 271.0 | 365.8 |
| 60～69 | 352.8 | 330.6 | 373.5 | 363.0 | 338.5 | 385.5 |
| 70～79 | 456.5 | 432.2 | 477.2 | 474.8 | 448.0 | 497.4 |
| 80歳以上 | 520.2 | 499.1 | 533.2 | 537.5 | 528.1 | 542.9 |
| （再掲） | | | | | | |
| 65歳以上 | 446.0 | 417.5 | 468.9 | 466.1 | 439.9 | 486.6 |
| 75歳以上 | 505.2 | 480.5 | 522.5 | 525.6 | 506.1 | 538.8 |

- 注：1）有訴者には入院者は含まないが、分母となる世帯員には入院者を含む。
 2）「総数」には、年齢不詳を含む。
 3）平成28年の数値は、熊本県を除いたものである。なお、平成25年の熊本県及び同県分を除いた46都道府県の数値は、55頁の参考表16に掲載している。

図 19 性別にみた有訴者率の上位 5 症状（複数回答）



- 注：1）有訴者には入院者は含まないが、分母となる世帯員には入院者を含む。
 2）平成28年の数値は、熊本県を除いたものである。

2 通院の状況

傷病で通院している者〔通院者〕（熊本県を除く。）は人口千人当たり 390.2（この割合を「通院者率」という。）となっている。

通院者率（人口千対）を性別にみると、男 372.5、女 406.6 で女が高くなっている。

年齢階級別にみると、「10～19 歳」の 141.1 が最も低く、年齢階級が高くなるにしたがって上昇し、「80 歳以上」で 730.3 となっている。（表 12）

傷病別にみると、男では「高血圧症」での通院者率が最も高く、次いで「糖尿病」、「歯の病気」、女では「高血圧症」が最も高く、次いで「眼の病気」、「歯の病気」となっている（図 20）。

表 12 性・年齢階級別にみた通院者率（人口千対）

（単位：人口千対）

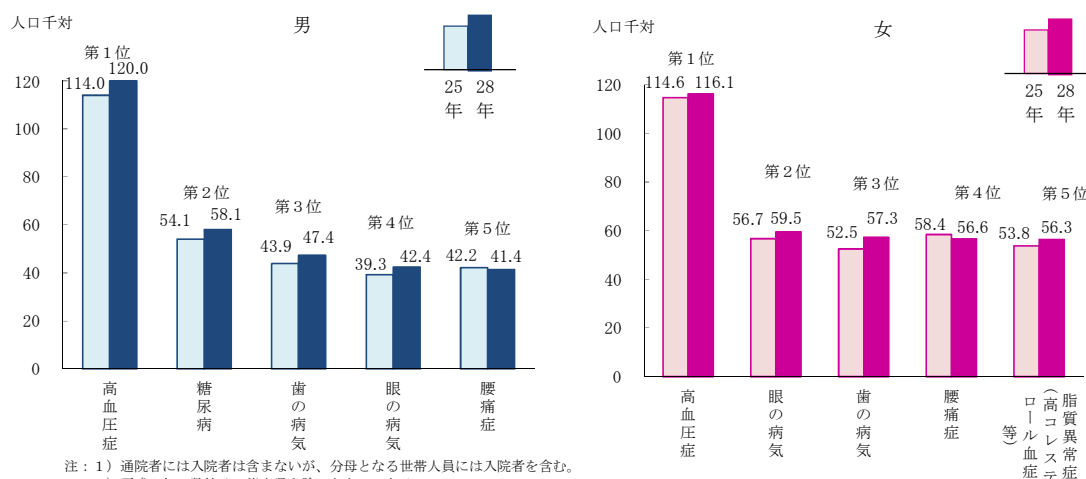
| 年齢階級 | 平成28年 | | | 平成25年 | | |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 総数 | 男 | 女 | 総数 | 男 | 女 |
| 総数 | 390.2 | 372.5 | 406.6 | 378.3 | 358.8 | 396.3 |
| 9歳以下 | 160.0 | 172.5 | 147.0 | 163.9 | 178.6 | 148.4 |
| 10～19 | 141.1 | 144.3 | 137.6 | 133.0 | 138.9 | 126.9 |
| 20～29 | 156.7 | 129.8 | 183.4 | 150.4 | 123.4 | 177.2 |
| 30～39 | 206.0 | 180.1 | 231.3 | 204.1 | 178.4 | 228.9 |
| 40～49 | 275.5 | 264.3 | 286.3 | 272.7 | 258.9 | 285.8 |
| 50～59 | 418.8 | 411.5 | 425.9 | 418.8 | 408.5 | 428.5 |
| 60～69 | 582.2 | 583.3 | 581.1 | 576.6 | 574.1 | 578.9 |
| 70～79 | 708.0 | 704.2 | 711.2 | 707.5 | 702.8 | 711.5 |
| 80歳以上 （再掲） | 730.3 | 729.1 | 731.0 | 734.1 | 733.3 | 734.5 |
| 65歳以上 | 686.7 | 681.7 | 690.6 | 690.6 | 685.2 | 694.9 |
| 75歳以上 | 727.8 | 725.1 | 729.6 | 735.0 | 732.9 | 736.4 |

注：1）通院者には入院者は含まないが、分母となる世帯人員には入院者を含む。

2）「総数」には、年齢不詳を含む。

3）平成28年の数値は、熊本県を除いたものである。なお、平成25年の熊本県及び同県分を除いた46都道府県の数値は、55頁の参考表17に掲載している。

図 20 性別にみた通院者率の上位 5 傷病（複数回答）



注：1）通院者には入院者は含まないが、分母となる世帯人員には入院者を含む。

2）平成28年の数値は、熊本県を除いたものである。

3 健康意識

6歳以上の者（入院者、熊本県を除く。）について、健康意識の構成割合をみると、「健康と
思っている」（「よい」「まあよい」「ふつう」を合わせた者。以下同じ。）は85.5%となっ
ており、「あまりよくない」11.2%、「よくない」1.8%となっている。

「健康と思っている」の割合を性別にみると、男 86.7%、女 84.4%となっている。（表 13、
図 21）

表 13 性別にみた健康意識の構成割合（6歳以上）

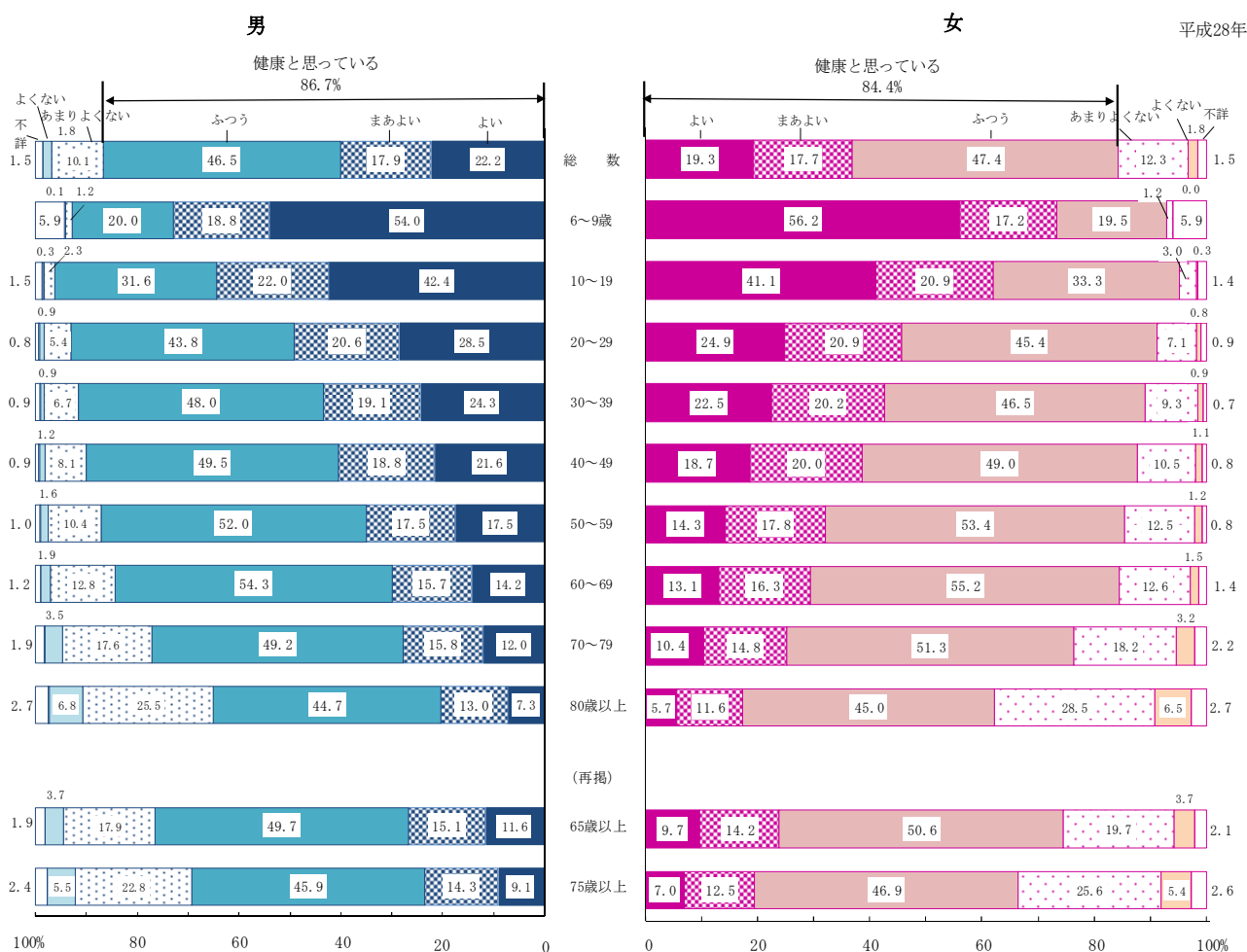
(単位：%) 平成28年

| 性 | 総数 | 健康と思っている | | | あまりよくない | よくない | 不詳 | |
|----|-------|----------|------|------|---------|------|-----|-----|
| | | よい | まあよい | ふつう | | | | |
| 総数 | 100.0 | 85.5 | 20.7 | 17.8 | 47.0 | 11.2 | 1.8 | 1.5 |
| 男 | 100.0 | 86.7 | 22.2 | 17.9 | 46.5 | 10.1 | 1.8 | 1.5 |
| 女 | 100.0 | 84.4 | 19.3 | 17.7 | 47.4 | 12.3 | 1.8 | 1.5 |

注：1) 入院者は含まない。

2) 熊本県を除いたものである。

図 21 性・年齢階級別にみた健康意識の構成割合（6歳以上）



注：1) 入院者は含まない。

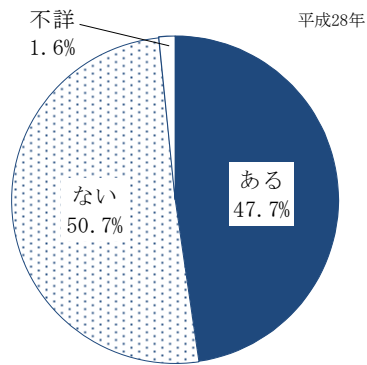
2) 熊本県を除いたものである。

4 悩みやストレスの状況

12歳以上の者（入院者、熊本県を除く。）について、日常生活での悩みやストレスの有無をみると「ある」が47.7%、「ない」が50.7%となっている（図22）。

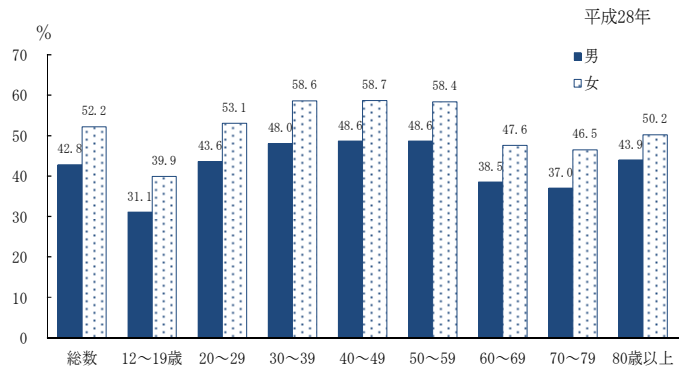
悩みやストレスがある者の割合を性別にみると、男42.8%、女52.2%で女が高くなっており、年齢階級別にみると、男女ともに30代から50代が高く、男では約5割、女では約6割となっている（図23）。

図22 悩みやストレスの有無別構成割合（12歳以上）



注：1）入院者は含まない。
2）熊本県を除いたものである。

図23 性・年齢階級別にみた悩みやストレスがある者の割合（12歳以上）



注：1）入院者は含まない。
2）熊本県を除いたものである。

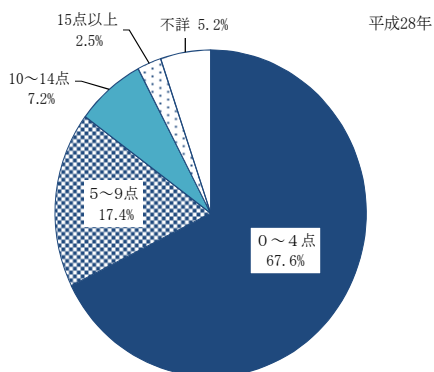
5 こころの状態

12歳以上の者（入院者、熊本県を除く。）について、過去1か月間のこころの状態を点数階級別（6つの質問について、5段階（0～4点）で点数化して合計したもの）にみると、「0～4点」が67.6%と最も多くなっており、年齢階級別に点数階級をみてもすべての年齢階級で「0～4点」が最も多くなっている（図24、図25）。

なお、気分障害・不安障害に相当する心理的苦痛を感じている者（20歳以上で、10点以上）の割合は、10.5%となっている（図25）。

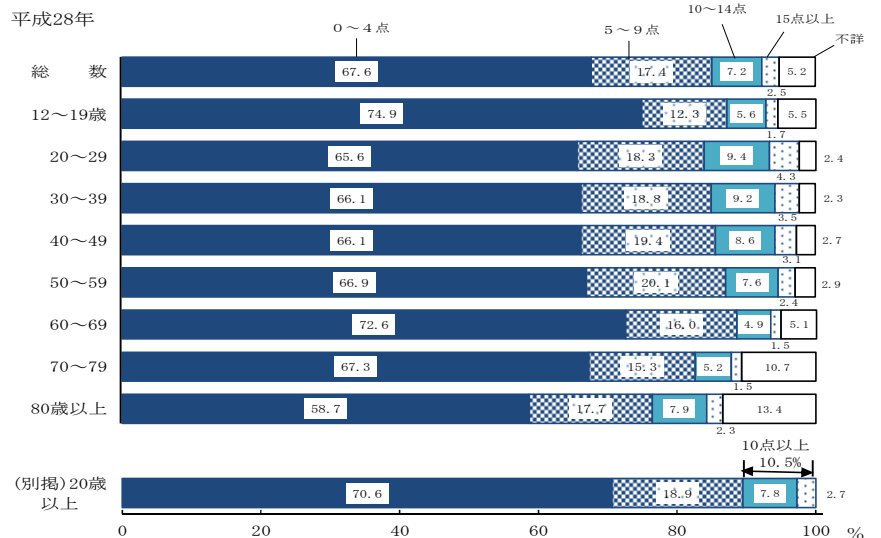
（参考）「健康日本 21（第2次）」の目標 気分障害・不安障害に相当する心理的苦痛を感じている者の割合の減少 目標値：9.4% 【平成34年度】

図24 こころの状態(点数階級)別構成割合（12歳以上）



注：1）入院者は含まない。
2）熊本県を除いたものである。

図25 年齢階級別にみたこころの状態(点数階級)の構成割合（12歳以上）



注：1）入院者は含まない。
2）熊本県を除いたものである。
3）「(別掲)20歳以上」は点数不詳を除いたものである。

6 睡眠と休養充足度の状況

12歳以上の者（入院者、熊本県を除く。）について、過去1か月間の1日の平均睡眠時間をみると、「6～7時間未満」が32.3%と最も多くなっている（表14）。

睡眠による休養充足度をみると、「まあまあとれている」が最も多く57.7%となっている（図26）。

なお、「睡眠による休養を十分とれていない」（20歳以上の者で「あまりとれていない」と「まったくとれていない」を合わせた者。以下同じ。）の割合は、23.2%となっている（図27）。

（参考） 「健康日本21（第2次）」の目標

睡眠による休養を十分とれていない者の割合の減少 目標値：15%【平成34年度】

表14 年齢階級別にみた平均睡眠時間の構成割合（12歳以上）

| (単位：%) | | 平成28年 | | | | | | | 不詳 |
|------------|-------|-------|---------|---------|---------|---------|-------|-----|----|
| 年齢階級 | 総数 | 5時間未満 | 5～6時間未満 | 6～7時間未満 | 7～8時間未満 | 8～9時間未満 | 9時間以上 | 不詳 | |
| 総数 | 100.0 | 8.2 | 28.7 | 32.3 | 21.4 | 6.2 | 1.9 | 1.3 | |
| 12～19歳 | 100.0 | 3.5 | 20.4 | 34.0 | 28.1 | 8.7 | 1.3 | 4.0 | |
| 20～29 | 100.0 | 6.8 | 30.0 | 34.9 | 21.1 | 5.0 | 1.4 | 0.8 | |
| 30～39 | 100.0 | 8.5 | 30.4 | 34.8 | 20.2 | 4.3 | 1.0 | 0.8 | |
| 40～49 | 100.0 | 11.2 | 35.7 | 32.8 | 15.8 | 3.1 | 0.6 | 0.8 | |
| 50～59 | 100.0 | 10.7 | 36.6 | 32.6 | 15.9 | 2.9 | 0.5 | 0.7 | |
| 60～69 | 100.0 | 7.2 | 27.8 | 34.0 | 23.4 | 5.6 | 1.0 | 0.9 | |
| 70～79 | 100.0 | 8.0 | 23.8 | 29.9 | 25.0 | 9.1 | 2.6 | 1.6 | |
| 80歳以上 | 100.0 | 6.3 | 15.8 | 22.3 | 27.1 | 16.5 | 10.0 | 2.0 | |
| (再掲) 65歳以上 | 100.0 | 7.2 | 22.4 | 29.0 | 25.5 | 10.2 | 4.1 | 1.5 | |
| (再掲) 75歳以上 | 100.0 | 7.0 | 18.9 | 24.9 | 26.2 | 13.9 | 7.3 | 1.9 | |

注：1) 入院者は含まない。
2) 熊本県を除いたものである。

図26 睡眠による休養充足度別構成割合（12歳以上）

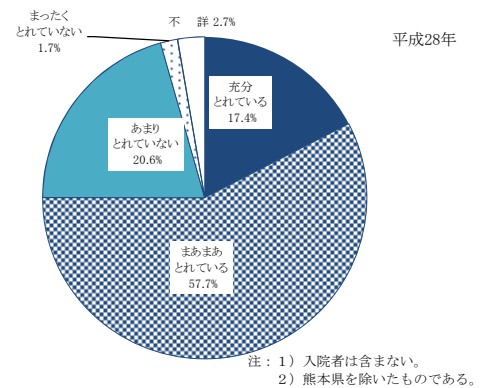
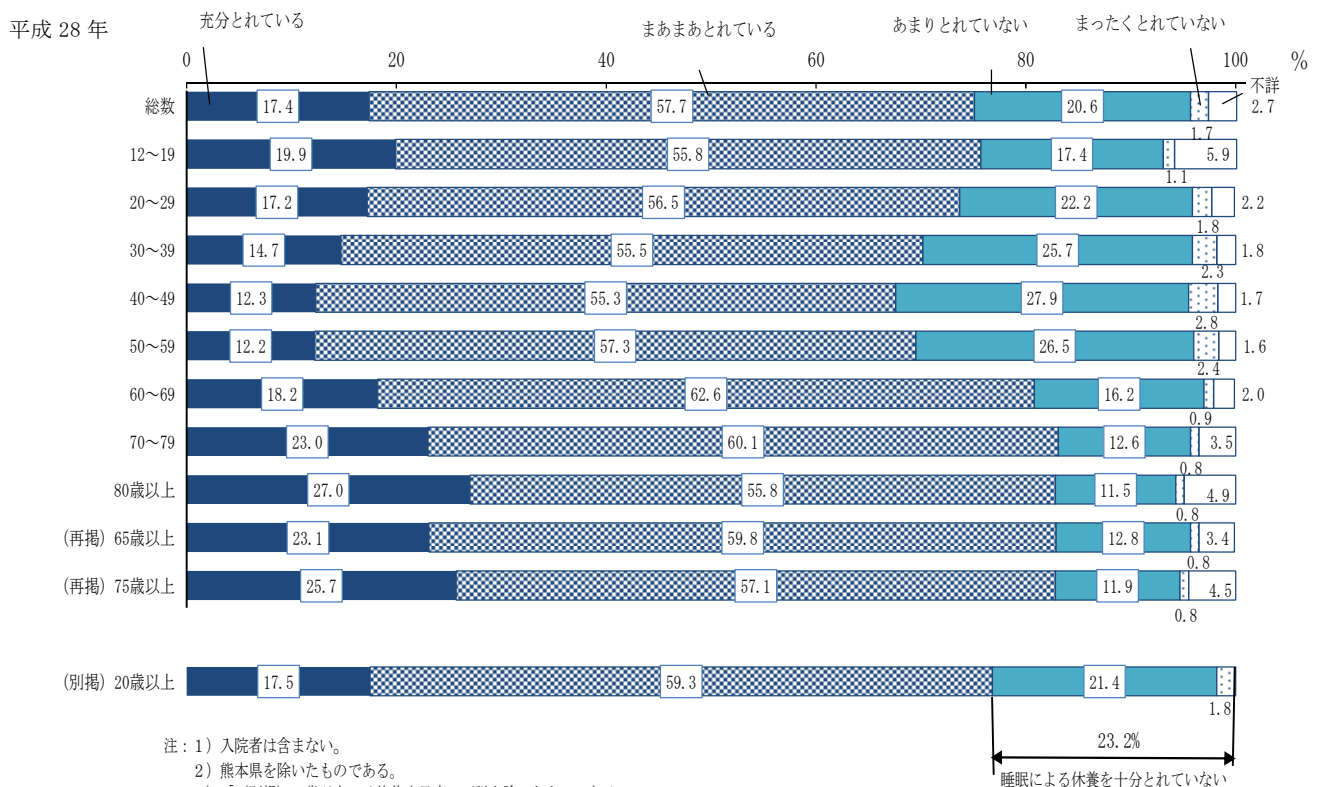


図27 年齢階級別にみた休養充足度の割合（12歳以上）



7 飲酒の状況

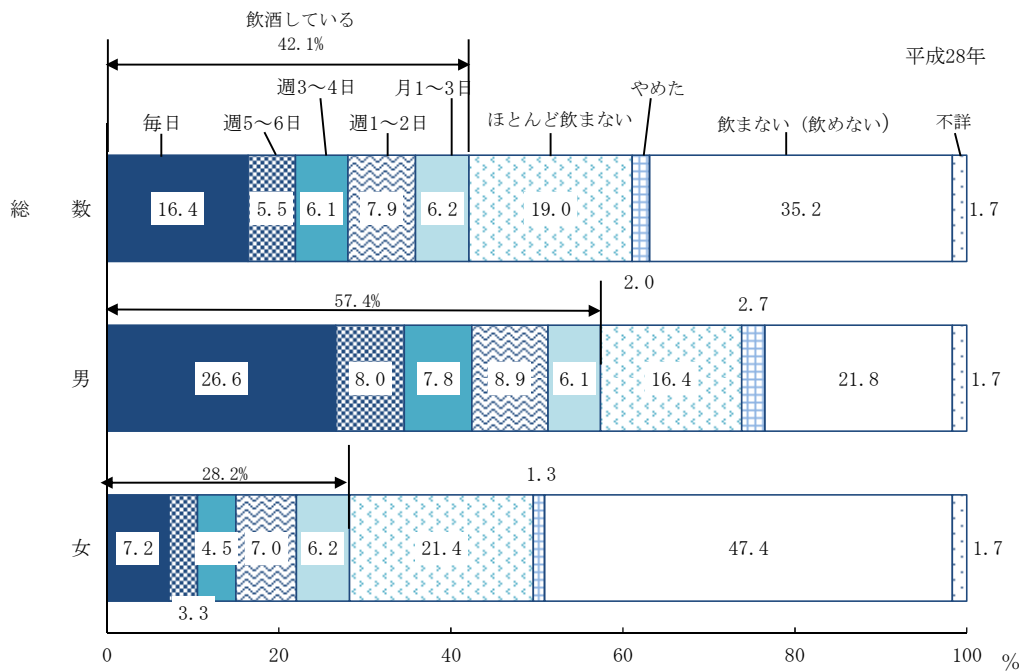
(1) 飲酒の有無と頻度

20歳以上の者（入院者、熊本県を除く。）について、週の飲酒の状況を性別にみると、男は「毎日」が26.6%、女は「飲まない（飲めない）」が47.4%と最も多くなっている（図28）。

性・年齢階級別にみると、男は30代から70代まで「飲酒している」（「毎日」から「月1～3日」を合わせた者。）の割合が多く、「20～29歳」、「80歳以上」は「飲酒していない」（「ほとんど飲まない」から「飲まない（飲めない）」を合わせた者。）の割合が多くなっている。女は全ての年齢階級で「飲酒していない」の割合が多くなっている。

「飲酒している」を飲酒の頻度別にみると、男は30代以上、女は40代以上の年齢階級で「毎日」が最も多くなっている。（表15）

図28 性別にみた飲酒の頻度別構成割合（20歳以上）



注：1）入院者は含まない。
2）熊本県を除いたものである。

表15 性・年齢階級別にみた飲酒の状況別構成割合（20歳以上）

| 性 年齢階級 | 総数 | 飲酒している | | | | | 飲酒していない | | | | 不詳 | |
|-----------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|----------|------|------------|-----|------|-----|
| | | 毎日 | 週5～6日 | 週3～4日 | 週1～2日 | 月1～3日 | ほとんど飲まない | やめた | 飲まない（飲めない） | | | |
| 男 | 100.0 | 57.4 | 26.6 | 8.0 | 7.8 | 8.9 | 6.1 | 40.9 | 16.4 | 2.7 | 21.8 | 1.7 |
| 20～29歳 | 100.0 | 45.1 | 4.6 | 3.2 | 6.7 | 15.5 | 15.1 | 53.3 | 28.0 | 0.4 | 24.9 | 1.6 |
| 30～39 | 100.0 | 54.1 | 17.2 | 7.0 | 9.0 | 12.2 | 8.7 | 44.5 | 20.4 | 0.7 | 23.4 | 1.4 |
| 40～49 | 100.0 | 60.5 | 26.7 | 8.5 | 8.8 | 10.3 | 6.2 | 38.2 | 16.5 | 1.2 | 20.5 | 1.3 |
| 50～59 | 100.0 | 65.7 | 33.2 | 10.4 | 8.7 | 8.7 | 4.7 | 32.9 | 13.5 | 2.0 | 17.4 | 1.3 |
| 60～69 | 100.0 | 63.9 | 36.7 | 9.7 | 7.6 | 6.1 | 3.8 | 34.2 | 12.4 | 3.6 | 18.2 | 1.7 |
| 70～79 | 100.0 | 55.1 | 31.5 | 7.9 | 6.9 | 5.3 | 3.5 | 42.4 | 13.7 | 5.2 | 23.5 | 2.4 |
| 80歳以上 | 100.0 | 39.8 | 23.0 | 4.7 | 5.1 | 4.1 | 2.9 | 57.2 | 14.7 | 8.3 | 34.2 | 2.9 |
| 女 | 100.0 | 28.2 | 7.2 | 3.3 | 4.5 | 7.0 | 6.2 | 70.1 | 21.4 | 1.3 | 47.4 | 1.7 |
| 20～29歳 | 100.0 | 33.5 | 1.5 | 1.4 | 3.6 | 11.2 | 15.8 | 65.5 | 29.1 | 1.5 | 34.9 | 1.2 |
| 30～39 | 100.0 | 31.9 | 6.3 | 3.4 | 5.0 | 9.2 | 8.0 | 67.1 | 22.5 | 2.3 | 42.3 | 1.0 |
| 40～49 | 100.0 | 38.4 | 11.2 | 4.7 | 5.9 | 9.5 | 7.1 | 60.5 | 22.2 | 1.4 | 36.9 | 1.1 |
| 50～59 | 100.0 | 36.8 | 11.6 | 5.0 | 5.9 | 7.9 | 6.4 | 62.0 | 22.3 | 1.0 | 38.7 | 1.2 |
| 60～69 | 100.0 | 25.9 | 7.9 | 3.6 | 4.6 | 5.6 | 4.2 | 72.4 | 21.1 | 1.1 | 50.2 | 1.8 |
| 70～79 | 100.0 | 17.0 | 4.9 | 2.1 | 3.2 | 3.7 | 3.1 | 80.3 | 19.2 | 1.2 | 59.9 | 2.7 |
| 80歳以上 | 100.0 | 9.0 | 2.8 | 0.9 | 1.6 | 2.2 | 1.5 | 87.9 | 14.6 | 1.1 | 72.2 | 3.3 |

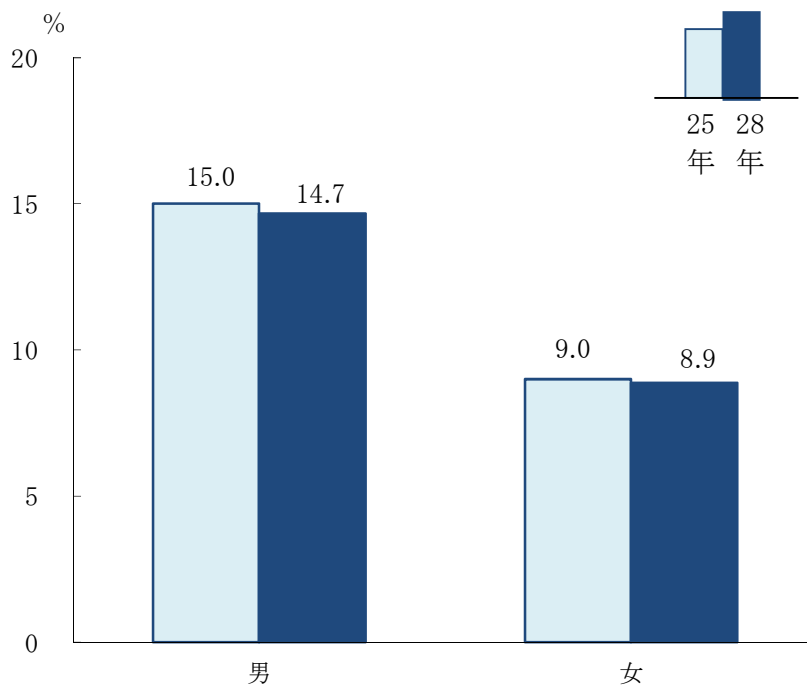
注：1）入院者は含まない。
2）熊本県を除いたものである。

(2) 生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合

20歳以上の者（入院者、熊本県を除く。）について、生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合を性別にみると、男は14.7%、女は8.9%となっている（図29）。

（参考） 「健康日本21（第2次）」の目標 生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合の減少 目標値：男性13% 女性6.4%【平成34年度】

図29 生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合の年次比較（20歳以上）



注：1) 飲酒頻度と飲酒量の不詳を除く。
2) 平成28年の数値は、熊本県を除いたものである。

「生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者」とは、1日当たりの純アルコール摂取量が、男で40g以上、女20g以上の者とし、以下の方法で算出。

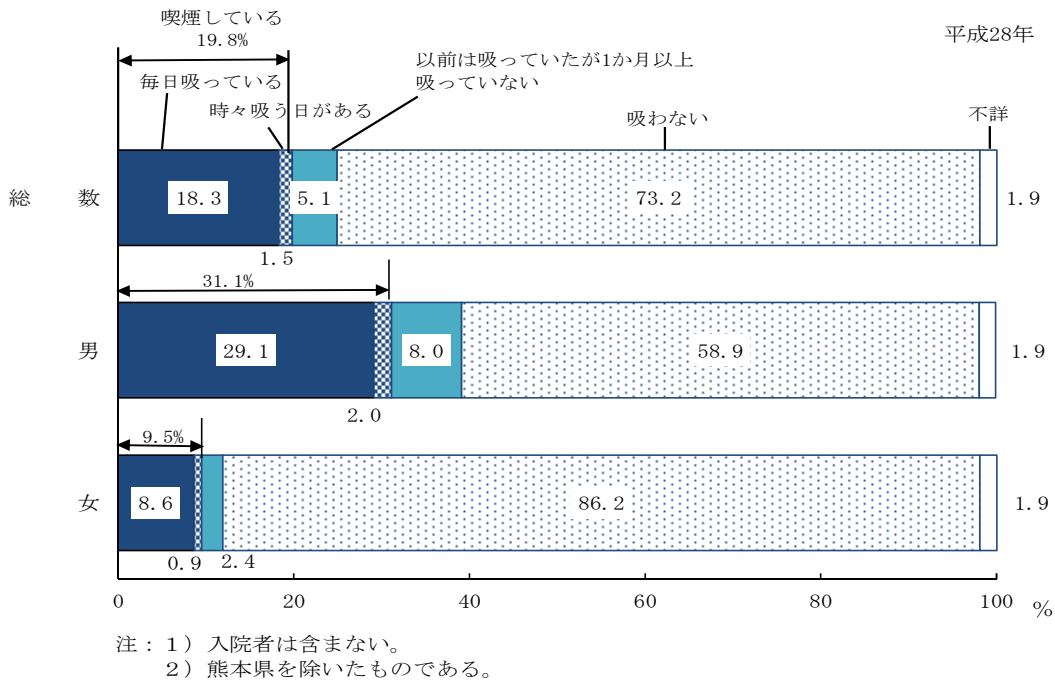
- ① 男：「毎日×2合以上」＋「週5～6日×2合以上」＋「週3～4日×3合以上」＋「週1～2日×5合以上」＋「月1～3日×5合以上」
- ② 女：「毎日×1合以上」＋「週5～6日×1合以上」＋「週3～4日×1合以上」＋「週1～2日×3合以上」＋「月1～3日×5合以上」

清酒1合（アルコール度数15度・180ml）は、次の量にほぼ相当する。
ビール中瓶1本（同5度・500ml）、焼酎0.6合（同25度・約110ml）、ワイン1/4本（同14度・約180ml）、ウイスキーダブル1杯（同43度・60ml）、缶チューハイ1.5缶（同5度・約520ml）

8 喫煙の状況

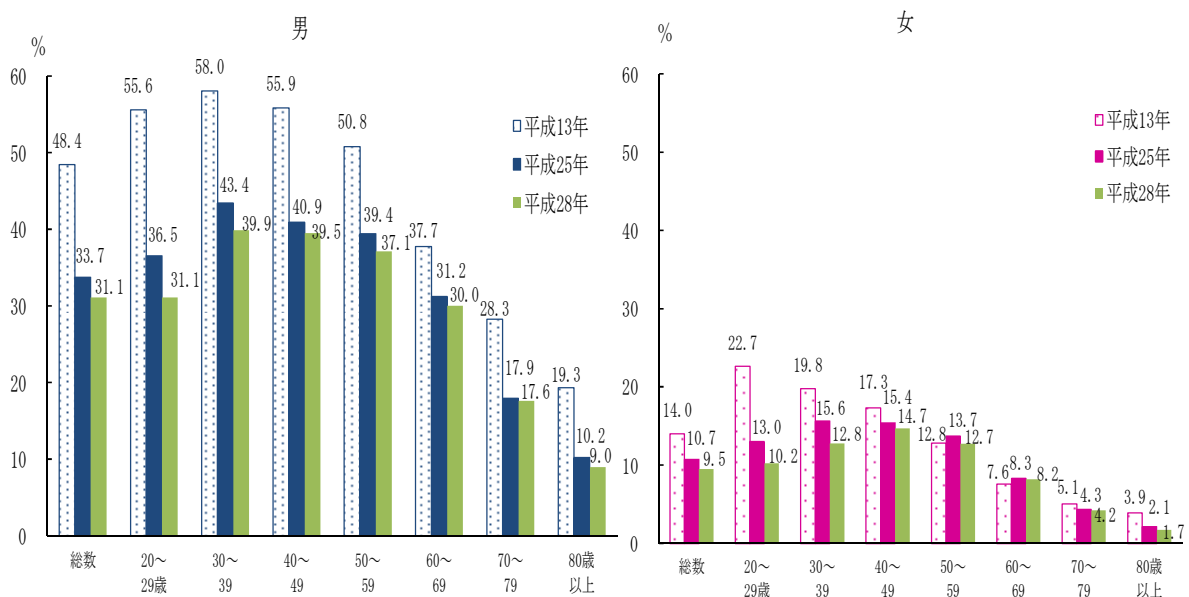
20歳以上の者（入院者、熊本県を除く。）について、喫煙の状況を性別にみると、男女とも「吸わない」が最も多く、男で58.9%、女で86.2%となっている（図30）。

図30 性別にみた喫煙の状況の構成割合（20歳以上）



「喫煙している」（「毎日吸っている」と「時々吸う日がある」を合わせた者）を性・年齢階級別に平成13年と比較すると、ほとんどの年齢階級で低下しており、男女とも「20～29歳」が最も低下している（図31）。

図31 性・年齢階級別にみた喫煙している者の年次比較（20歳以上）



注：1）入院者は含まない。
2）平成28年の数値は、熊本県を除いたものである。

9 健診（健康診断や健康診査）や人間ドックの受診状況

20歳以上の者（入院者、熊本県を除く。）について、過去1年間の健診（健康診断や健康診査）や人間ドックの受診状況を性別にみると、男72.0%、女63.1%で男が高くなっており、年齢階級別にみると、男女ともに「50～59歳」が最も高く、男で79.9%、女で71.0%となっている（表16）。

なお、40～74歳人口に占める健診受診率は71.0%である。

（参考） 「未来投資戦略2017（中短期工程表）」の目標 各年度における40～74歳人口に占める当該年度に健診（特定健診を含む）を受診した者の割合 目標値：80%以上【2020年まで】

表16 性・年齢階級別にみた健診や人間ドックを受けた者の割合（20歳以上）

平成28年

| 性別 | 総数 | 年齢階級 | | | | | | | (再掲) 40～74歳 |
|----|------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------|
| | | 20～29歳 | 30～39 | 40～49 | 50～59 | 60～69 | 70～79 | 80歳以上 | |
| 総数 | 67.3 | 64.1 | 65.4 | 73.5 | 75.3 | 67.7 | 63.5 | 52.3 | 71.0 |
| 男 | 72.0 | 66.8 | 74.9 | 79.6 | 79.9 | 70.6 | 64.2 | 55.0 | 75.0 |
| 女 | 63.1 | 61.5 | 56.2 | 67.7 | 71.0 | 65.1 | 63.0 | 50.5 | 67.3 |

注：1）入院者は含まない。
2）熊本県を除いたものである。

健診や人間ドックを受けなかった者について、受けなかった理由をみると、「心配な時はいつでも医療機関を受診できるから」が33.5%と最も高く、次いで「時間がとれなかったから」、「めんどうだから」となっている。

年齢階級別にみると、「20～29歳」では「めんどうだから」、30代から50代は「時間がとれなかったから」、60代以上は「心配な時はいつでも医療機関を受診できるから」が最も高くなっている。（表17）

表17 年齢階級別にみた健診や人間ドックを受けなかった理由（複数回答）の割合（20歳以上）

平成28年

| 年齢階級 | 総数 | 理由 | | | | | | | | | | | |
|---------------|-------|-----------------------|-------------|---------|----------|-----------------|--------------------|-----------------------|-------------------|-------------|----------|---------|------|
| | | 心配な時はいつでも医療機関を受診できるから | 時間がとれなかったから | めんどうだから | 費用がかかるから | 毎年受ける必要性を感じないから | その時、医療機関に入通院していたから | 健康状態に自信があり、必要性を感じないから | 結果が不安なため、受けたくないから | 検査等に不安があるから | 知らなかったから | 場所が遠いから | その他 |
| 総数 | 100.0 | 33.5 | 22.8 | 20.2 | 14.9 | 9.7 | 9.6 | 8.3 | 5.4 | 3.7 | 3.5 | 2.3 | 11.7 |
| 20～29歳 | 100.0 | 16.6 | 24.4 | 25.0 | 22.9 | 9.1 | 1.2 | 12.9 | 2.0 | 3.3 | 10.9 | 1.9 | 14.7 |
| 30～39 | 100.0 | 16.9 | 35.5 | 23.5 | 28.5 | 7.6 | 2.5 | 7.6 | 4.0 | 4.3 | 5.9 | 2.4 | 13.4 |
| 40～49 | 100.0 | 18.8 | 41.4 | 26.1 | 19.8 | 7.8 | 3.8 | 6.7 | 7.6 | 5.0 | 2.9 | 2.7 | 10.5 |
| 50～59 | 100.0 | 26.8 | 33.7 | 24.6 | 16.7 | 9.1 | 7.1 | 7.3 | 8.4 | 4.8 | 2.2 | 2.6 | 10.7 |
| 60～69 | 100.0 | 41.2 | 17.9 | 20.7 | 11.0 | 12.6 | 12.0 | 8.9 | 7.7 | 4.3 | 1.2 | 1.9 | 10.6 |
| 70～79 | 100.0 | 52.7 | 7.0 | 12.6 | 5.9 | 11.8 | 17.5 | 9.2 | 4.9 | 2.7 | 1.6 | 2.1 | 9.9 |
| 80歳以上 (再掲) | 100.0 | 54.1 | 2.6 | 10.4 | 2.7 | 8.2 | 20.4 | 5.9 | 1.9 | 1.1 | 2.2 | 2.6 | 13.3 |
| 65歳以上 | 100.0 | 50.8 | 7.7 | 13.8 | 6.1 | 11.0 | 17.2 | 8.2 | 4.5 | 2.6 | 1.7 | 2.2 | 11.2 |
| 75歳以上 | 100.0 | 54.2 | 3.6 | 10.6 | 3.4 | 9.3 | 19.9 | 6.8 | 2.8 | 1.6 | 2.1 | 2.5 | 12.2 |

注：1）入院者は含まない。
2）熊本県を除いたものである。

10 がん検診の受診状況

40歳から69歳の者（子宮がん（子宮頸がん）検診は20歳から69歳。入院者、熊本県を除く。）について、過去1年間にがん検診を受診した者をみると、男女とも「肺がん検診」が最も高く、男で51.0%、女で41.7%となっている。

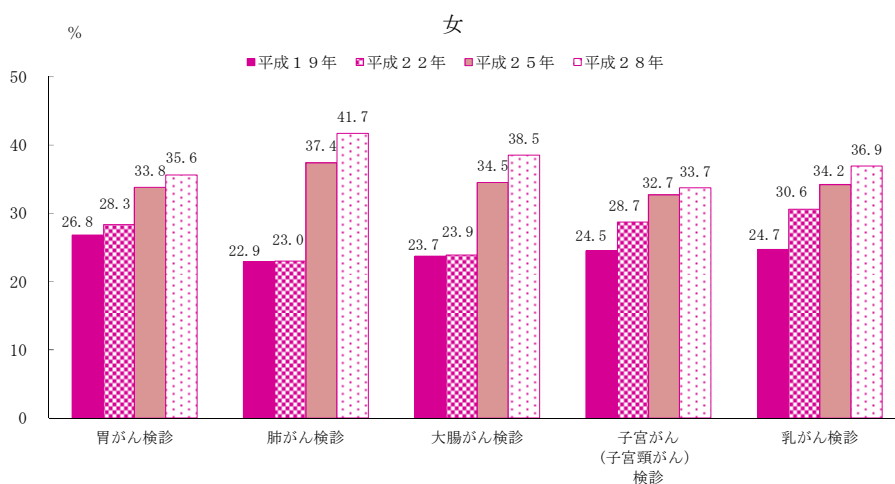
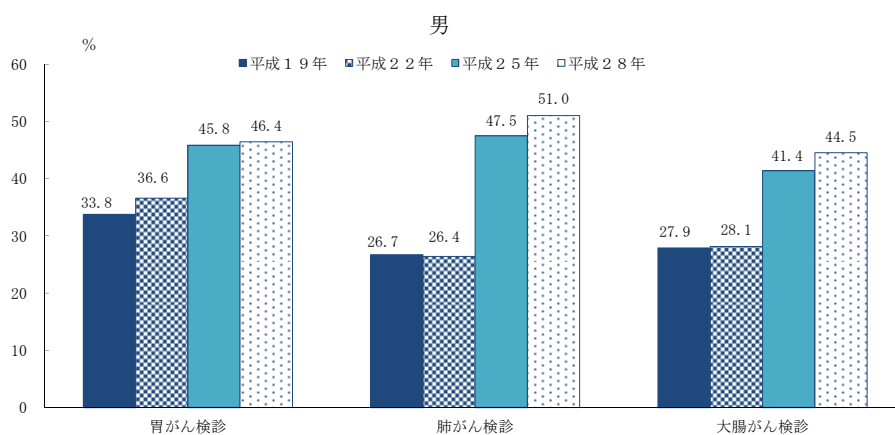
過去2年間に子宮がん（子宮頸がん）、乳がん検診を受診した者をみると、子宮がん（子宮頸がん）検診は42.4%、乳がん検診は44.9%となっている。

また、いずれの検診においても上昇傾向となっている。（図32）

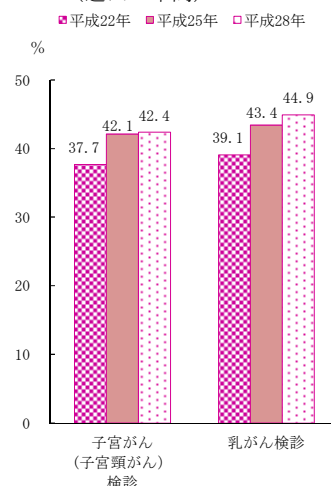
（参考） 「健康日本21（第2次）」の目標
がん検診の受診率の向上 目標値：50%【平成28年度】

図32 性別にみたがん検診を受診した40歳から69歳（子宮がん（子宮頸がん）検診は20歳から69歳）の者の割合

（過去1年間）



（過去2年間）



注：1） 入院者は含まない。

2） 平成22年までは「子宮がん検診」として調査しており、平成25年以降は「子宮がん（子宮頸がん）検診」として調査している。

3） 平成22年調査までは、がん検診の受診率については、上限を設けず40歳以上（子宮がん検診は20歳以上）を対象年齢として算出していたが、「がん対策推進基本計画」（平成24年6月8日閣議決定）において、がん検診の受診率の算定の対象年齢が40歳から69歳（子宮がん（子宮頸がん）は20歳から69歳）までになったことから、平成25年調査以降については、この対象年齢にあわせて算出するとともに、平成22年以前の調査についても、この対象年齢にあわせて算出し直している。

4） 平成28年の数値は、熊本県を除いたものである。

結果の概要

I 全国人口

1 人口の動向

総人口は21万5千人の減少、日本人人口は減少幅が拡大

平成26年10月1日現在の我が国の総人口は1億2708万3千人で、25年10月から26年9月までの1年間に21万5千人(0.17%)減少となった。人口増減は、これまで増加幅が縮小傾向で推移し、平成17年に戦後初めて前年を下回った後、増減を繰り返し、26年は21万5千人の減少と前年に比べ減少幅は縮小したものの、4年連続で大きく減少した。

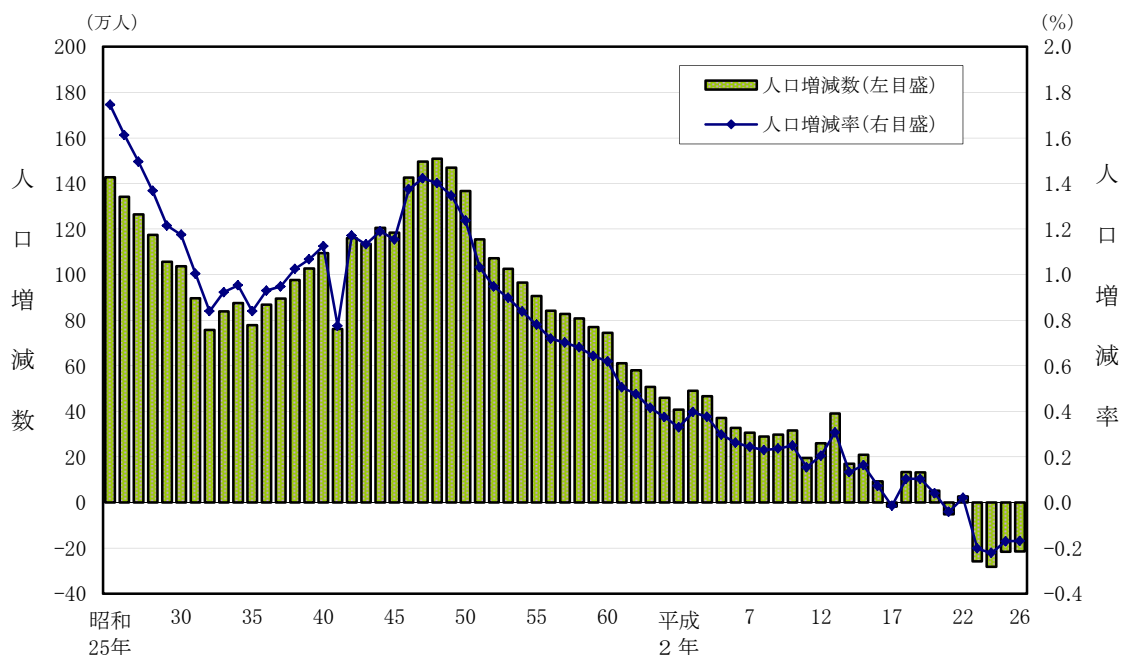
日本人人口は1億2543万1千人で、前年に比べ27万3千人(0.22%)減少となり、減少幅が拡大した。(表1、図1、表2)

表1 総人口及び日本人人口の推移(平成21年～26年)

| 年次 | 総人口 | | | 日本人人口 | | |
|-------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|
| | 10月1日現在 人口(千人) | 増減数 ¹⁾ (千人) | 増減率 ²⁾ (%) | 10月1日現在 人口(千人) | 増減数 ¹⁾ (千人) | 増減率 ²⁾ (%) |
| 平成21年 | 128,032 | -52 | -0.04 | 126,343 | 4 | 0.00 |
| 22 | 128,057 ³⁾ | 26 | 0.02 | 126,382 ³⁾ | 38 | 0.03 |
| 23 | 127,799 | -259 | -0.20 | 126,180 | -202 | -0.16 |
| 24 | 127,515 | -284 | -0.22 | 125,957 | -223 | -0.18 |
| 25 | 127,298 | -217 | -0.17 | 125,704 | -253 | -0.20 |
| 26 | 127,083 | -215 | -0.17 | 125,431 | -273 | -0.22 |

- 注1) 平成22年までの増減数には補間補正数(平成17年国勢調査人口を基に算出した人口推計と、22年国勢調査人口との差を各年に均等配分して算出したもの)を含む。
 2) 前年10月から当年9月までの増減数を前年人口(期間初めの人口=期首人口)で除したもの。
 3) 国勢調査人口。日本人人口は、総人口に対する日本人人口の割合であん分した国籍不詳を含む。

図1 総人口の人口増減数及び人口増減率の推移(昭和25年～平成26年)



注) 人口増減率は、前年10月から当年9月までの人口増減数を前年人口(期首人口)で除したもの。

表2 総人口の推移（平成2年～26年）

（単位 千人）

| 年次 | 10月1日 現在人口 | 人口増減（前年10月～当年9月） | | | | | | | | | |
|------|-----------------------|-------------------|----------------------|--------------------|-------|------|--------------------|--------|------|------|-----|
| | | 純増減 ¹⁾ | | 自然動態 ²⁾ | | | 社会動態 ³⁾ | | | | |
| | | 増減数 | 増減率(%) ⁴⁾ | 出生児数 | 死亡者数 | 自然増減 | 入国者数 | 出国者数 | 社会増減 | 日本人 | 外国人 |
| 平成2年 | 123,611 ⁵⁾ | 406 | 0.33 | 1,241 | 824 | 417 | 11,303 | 11,301 | 2 | -30 | 32 |
| 3 | 124,101 | 490 | 0.40 | 1,224 | 829 | 394 | 11,168 | 11,130 | 38 | -19 | 57 |
| 4 | 124,567 | 466 | 0.38 | 1,228 | 854 | 374 | 12,720 | 12,685 | 34 | -7 | 41 |
| 5 | 124,938 | 370 | 0.30 | 1,205 | 882 | 322 | 12,398 | 12,408 | -10 | -17 | 8 |
| 6 | 125,265 | 327 | 0.26 | 1,229 | 877 | 351 | 13,982 | 14,064 | -82 | -76 | -6 |
| 7 | 125,570 ⁵⁾ | 305 | 0.24 | 1,222 | 925 | 297 | 15,653 | 15,703 | -50 | -50 | 0 |
| 8 | 125,859 | 289 | 0.23 | 1,203 | 896 | 307 | 17,375 | 17,388 | -13 | -35 | 23 |
| 9 | 126,157 | 297 | 0.24 | 1,209 | 921 | 288 | 17,974 | 17,960 | 14 | -42 | 56 |
| 10 | 126,472 | 315 | 0.25 | 1,215 | 933 | 282 | 17,028 | 16,990 | 38 | -2 | 40 |
| 11 | 126,667 | 195 | 0.15 | 1,198 | 985 | 212 | 17,237 | 17,249 | -12 | -43 | 30 |
| 12 | 126,926 ⁵⁾ | 259 | 0.20 | 1,194 | 968 | 226 | 18,462 | 18,424 | 38 | -50 | 88 |
| 13 | 127,316 | 390 | 0.31 | 1,185 | 966 | 219 | 19,266 | 19,120 | 146 | 66 | 79 |
| 14 | 127,486 | 170 | 0.13 | 1,176 | 981 | 195 | 16,321 | 16,372 | -51 | -104 | 53 |
| 15 | 127,694 | 208 | 0.16 | 1,138 | 1,023 | 115 | 15,038 | 14,970 | 68 | 3 | 65 |
| 16 | 127,787 | 93 | 0.07 | 1,126 | 1,024 | 103 | 17,673 | 17,709 | -35 | -77 | 42 |
| 17 | 127,768 ⁵⁾ | -19 | -0.01 | 1,087 | 1,078 | 9 | 18,951 | 19,004 | -53 | -103 | 50 |
| 18 | 127,901 | 133 | 0.10 | 1,091 | 1,090 | 1 | 2,836 | 2,835 | 1 | -60 | 61 |
| 19 | 128,033 | 132 | 0.10 | 1,102 | 1,104 | -2 | 2,882 | 2,879 | 4 | -75 | 79 |
| 20 | 128,084 | 51 | 0.04 | 1,108 | 1,142 | -35 | 2,864 | 2,908 | -45 | -110 | 65 |
| 21 | 128,032 | -52 | -0.04 | 1,087 | 1,146 | -59 | 3,114 | 3,237 | -124 | -77 | -47 |
| 22 | 128,057 ⁵⁾ | 26 | 0.02 | 1,083 | 1,188 | -105 | 2,840 | 2,840 | 0 | 4 | -4 |
| 23 | 127,799 | -259 | -0.20 | 1,073 | 1,253 | -180 | 2,686 | 2,765 | -79 | -28 | -51 |
| 24 | 127,515 | -284 | -0.22 | 1,047 | 1,251 | -205 | 2,757 | 2,836 | -79 | -23 | -56 |
| 25 | 127,298 | -217 | -0.17 | 1,045 | 1,277 | -232 | 2,796 | 2,782 | 14 | -23 | 37 |
| 26 | 127,083 | -215 | -0.17 | 1,023 | 1,274 | -251 | 2,911 | 2,874 | 36 | -23 | 60 |

注1) 平成22年までの純増減には補間補正数を含む。このため、純増減は自然増減と社会増減の計とは一致しない。

2) 「人口動態統計」（厚生労働省）による。

3) 「出入国管理統計」（法務省）による。平成17年までの日本人については、海外滞在90日以内の入国者数、出国者数を含めている。

4) 前年10月から当年9月までの増減数を前年人口（期首人口）で除したものの。

5) 国勢調査人口。

男性は7年連続、女性は4年連続の減少

総人口を男女別にみると、男性は6180万1千人（総人口に占める割合48.6%）で、前年に比べ10万9千人（0.18%）減少と7年連続で減少、女性は6528万2千人（同51.4%）で10万6千人（0.16%）減少と4年連続の減少となった。

人口性比（女性100人に対する男性の数）は94.7となっており、女性が男性より348万2千人多くなっている。

（表3）

表3 男女別総人口の推移（平成12年～26年）

（単位 千人）

| 年次 | 男 | | | | | | 女 | | | | | | 人口性比 |
|-------|----------------------|-------------------|----------------------|----------|----------|-------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|----------|----------|-------------------------|------|
| | 10月1日 現在人口 | 純増減 ¹⁾ | | 自然 増減 | 社会 増減 | 補間 ³⁾ 補正数 | 10月1日 現在人口 | 純増減 ¹⁾ | | 自然 増減 | 社会 増減 | 補間 ³⁾ 補正数 | |
| | | 増減数 | 増減率(%) ²⁾ | | | | | 増減数 | 増減率(%) ²⁾ | | | | |
| 平成12年 | 62,111 ⁴⁾ | 94 | 0.15 | 85 | -2 | 11 | 64,815 ⁴⁾ | 165 | 0.26 | 141 | 40 | -16 | 95.8 |
| 13 | 62,265 | 155 | 0.25 | 81 | 52 | 21 | 65,051 | 236 | 0.36 | 138 | 94 | 4 | 95.7 |
| 14 | 62,295 | 30 | 0.05 | 69 | -60 | 21 | 65,190 | 140 | 0.21 | 126 | 10 | 4 | 95.6 |
| 15 | 62,368 | 73 | 0.12 | 28 | 23 | 21 | 65,326 | 136 | 0.21 | 87 | 45 | 4 | 95.5 |
| 16 | 62,380 | 12 | 0.02 | 22 | -31 | 21 | 65,407 | 80 | 0.12 | 81 | -5 | 4 | 95.4 |
| 17 | 62,349 ⁴⁾ | -31 | -0.05 | -25 | -28 | 21 | 65,419 ⁴⁾ | 12 | 0.02 | 34 | -25 | 4 | 95.3 |
| 18 | 62,387 | 38 | 0.06 | -26 | 7 | 57 | 65,514 | 95 | 0.14 | 27 | -6 | 73 | 95.2 |
| 19 | 62,424 | 37 | 0.06 | -25 | 6 | 57 | 65,608 | 95 | 0.14 | 23 | -2 | 73 | 95.1 |
| 20 | 62,422 | -2 | -0.00 | -41 | -18 | 57 | 65,662 | 53 | 0.08 | 6 | -27 | 73 | 95.1 |
| 21 | 62,358 | -64 | -0.10 | -55 | -67 | 57 | 65,674 | 12 | 0.02 | -5 | -57 | 73 | 95.0 |
| 22 | 62,328 ⁴⁾ | -30 | -0.05 | -74 | -13 | 57 | 65,730 ⁴⁾ | 56 | 0.09 | -31 | 13 | 73 | 94.8 |
| 23 | 62,184 | -144 | -0.23 | -107 | -37 | - | 65,615 | -115 | -0.17 | -73 | -42 | - | 94.8 |
| 24 | 62,029 | -154 | -0.25 | -118 | -37 | - | 65,486 | -129 | -0.20 | -87 | -42 | - | 94.7 |
| 25 | 61,909 | -120 | -0.19 | -129 | 9 | - | 65,388 | -97 | -0.15 | -103 | 5 | - | 94.7 |
| 26 | 61,801 | -109 | -0.18 | -136 | 27 | - | 65,282 | -106 | -0.16 | -115 | 9 | - | 94.7 |

注1) 前年10月から当年9月までの増減数。

2) 前年10月から当年9月までの増減数を前年人口（期首人口）で除したものの。

3) 国勢調査人口を基に算出した人口推計と、その次の国勢調査人口との差を各年に均等配分して算出したものの。

4) 国勢調査人口。

8年連続の自然減少，減少幅は拡大

自然増減（出生児数－死亡者数）をみると，出生児数は，第2次ベビーブーム期（昭和46年～49年）以降は減少傾向が続いており，平成26年は102万3千人で前年に比べ2万2千人の減少となった。一方，死亡者数は，127万4千人で前年に比べ3千人の減少となった。

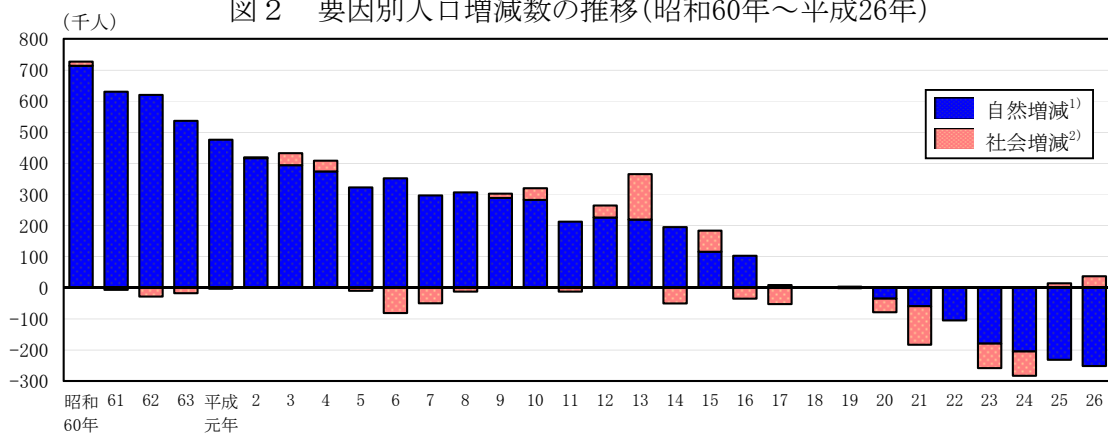
この結果，出生児数が死亡者数を25万1千人下回って，8年連続の自然減少となり，減少幅は拡大している。男女別にみると，男性は10年連続，女性は6年連続の自然減少となった。（表2，表3，図2，図3）

日本人は4年連続の社会減少，外国人は2年連続の社会増加

社会増減（入国者数－出国者数）をみると，入国者数は291万1千人で前年に比べ11万4千人の増加，出国者数は287万4千人で前年に比べ9万2千人の増加となった。この結果，入国者数が出国者数を3万6千人上回り，2年連続の社会増加となった。男女別にみると，男性・女性共に2年連続の社会増加となっている。

これを日本人・外国人の別にみると，日本人は2万3千人の社会減少，外国人は6万人の社会増加となった。日本人は4年連続の社会減少，外国人は2年連続の社会増加となり，外国人の増加幅は前年に比べて拡大した。（表2，表3，図2）

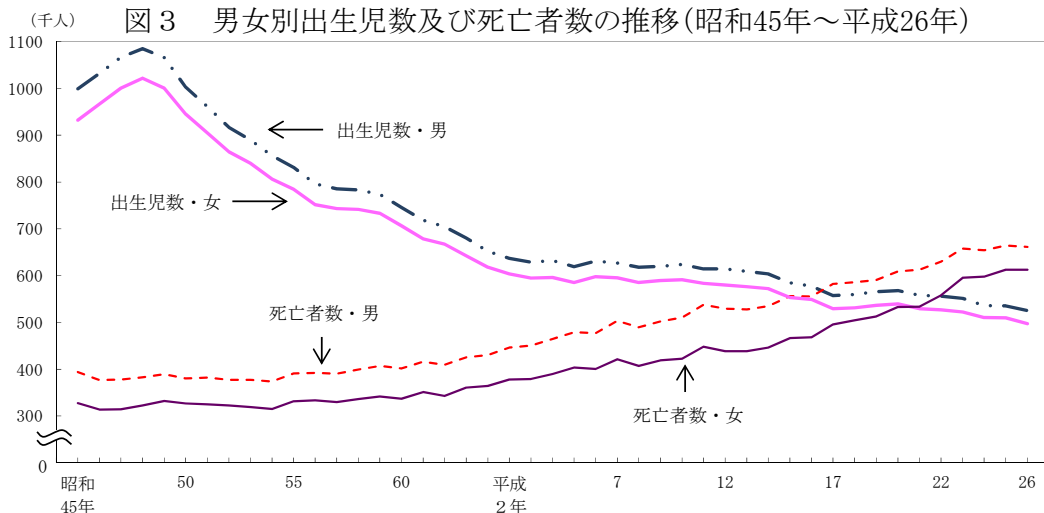
図2 要因別人口増減数の推移(昭和60年～平成26年)



注1) 「人口動態統計」(厚生労働省)による。

2) 「出入国管理統計」(法務省)による。平成17年までの日本人については，海外滞在90日以内の入国者数，出国者数を含めている。

図3 男女別出生児数及び死亡者数の推移(昭和45年～平成26年)



注) ・「人口動態統計」(厚生労働省)による。

・昭和45年，46年は沖縄県を含まない。

2 年齢別人口

65歳以上人口が年少人口の2倍を超える

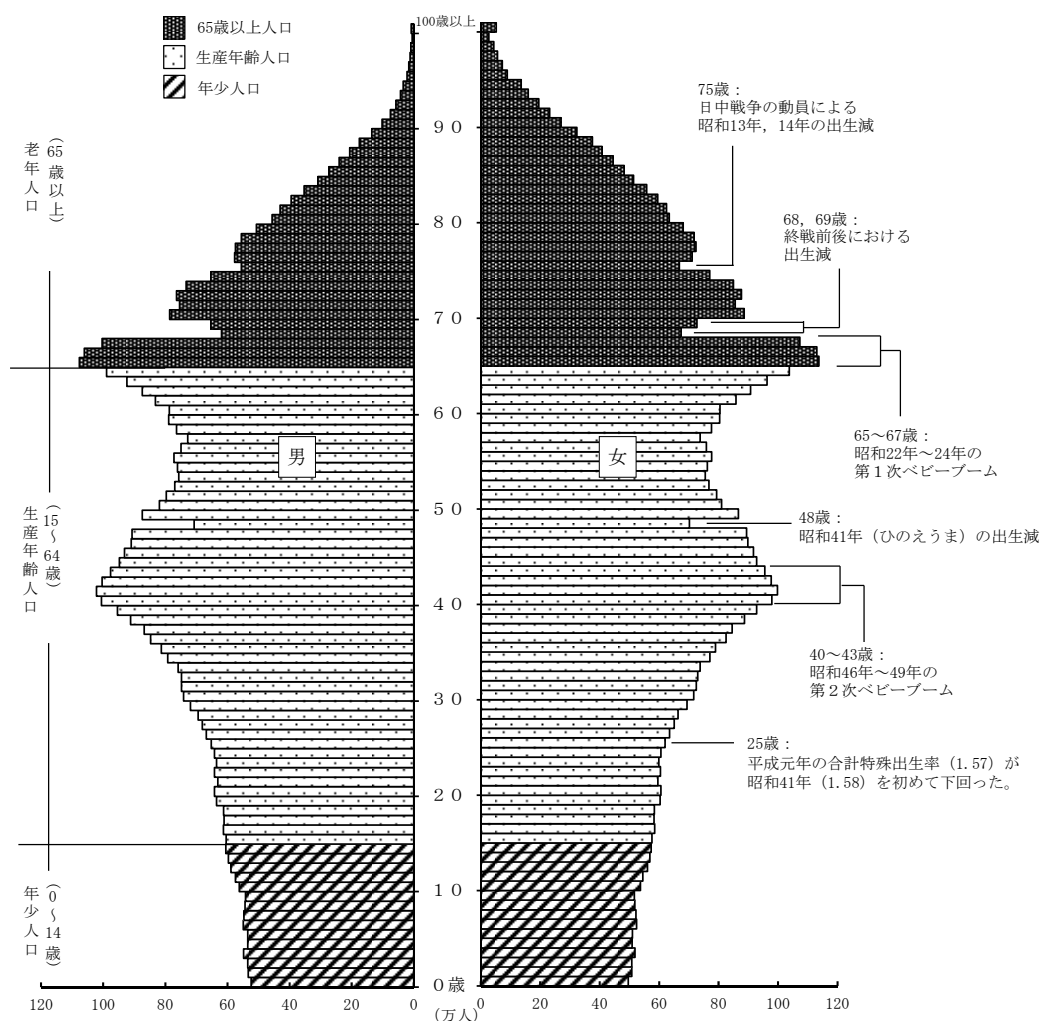
我が国の人口ピラミッドは、近年、出生児数が第2次ベビーブーム期（昭和46年～49年）をピークとして減少傾向が続いていることを反映し、二つのベビーブーム期の人口が膨らんだひょうたん型に近い形となっている。

年齢3区分別にみると、年少人口（0～14歳）は1623万3千人で前年に比べ15万7千人の減少となった。生産年齢人口（15～64歳）は7785万人で前年に比べ116万人の減少となった。

一方、第1次ベビーブーム期（昭和22年～24年）生まれのうち、昭和24年生まれが新たに65歳に達したことにより、65歳以上人口は3300万人で前年に比べ110万2千人の増加となった。この結果、65歳以上人口が初めて年少人口（0～14歳）の2倍を超えた。

なお、75歳以上人口は1591万7千人で31万5千人の増加となった。（図4、表4）

図4 我が国の人口ピラミッド(平成26年10月1日現在)



8人に1人が75歳以上人口となる

総人口に占める割合をみると、年少人口が12.8%、生産年齢人口が61.3%、65歳以上人口が26.0%、75歳以上人口が12.5%となった。前年に比べると、年少人口、生産年齢人口がそれぞれ0.1ポイント、0.8ポイント低下し、65歳以上人口、75歳以上人口がそれぞれ0.9ポイント、0.2ポイント上昇している。

総人口に占める割合の推移をみると、年少人口は、昭和50年（24.3%）以降一貫して低下を続け、平成26年（12.8%）は過去最低となっている。生産年齢人口は、昭和57年（67.5%）以降上昇していたが、平成4年（69.8%）にピークとなり、その後は低下を続けている。

図5 年齢3区分別人口の割合の推移
(昭和25年～平成26年)

一方、65歳以上人口は、昭和25年（4.9%）以降一貫して上昇が続いており、平成26年（26.0%）は過去最高となった。

なお、75歳以上人口は上昇を続け、平成26年は12.5%となり、初めて8人に1人が75歳以上人口となった。（図5、表4）

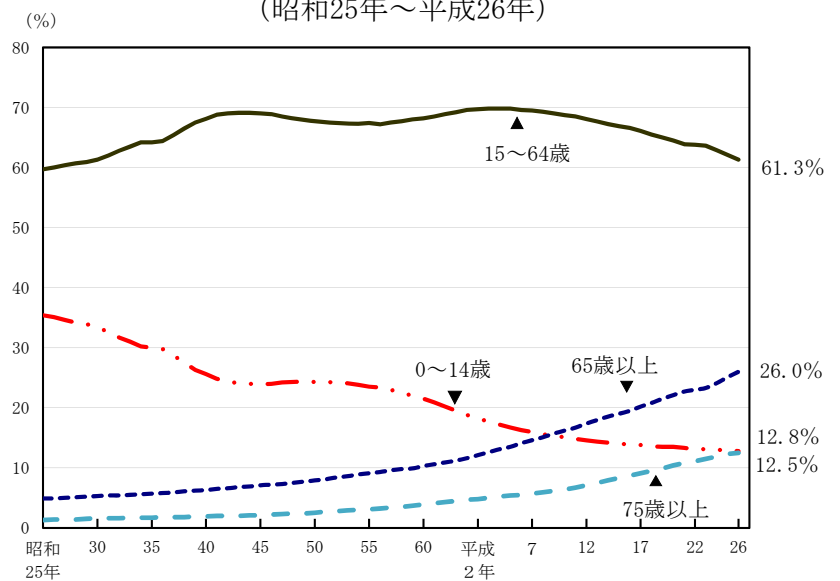


表4 年齢3区分別人口の推移（昭和25年～平成26年）

| 年次 | 人口（千人） | | | | | 総人口に占める割合（%） | | | |
|-------|---------|-----------------|--------------------|-----------------|-------------|-----------------|--------------------|-----------------|-------------|
| | 総数 | 年少人口 (0～14歳) | 生産年齢人口 (15～64歳) | 老年人口 (65歳以上) | うち 75歳以上 | 年少人口 (0～14歳) | 生産年齢人口 (15～64歳) | 老年人口 (65歳以上) | うち 75歳以上 |
| 昭和25年 | 83,200 | 29,430 | 49,661 | 4,109 | 1,057 | 35.4 | 59.7 | 4.9 | 1.3 |
| 30 | 89,276 | 29,798 | 54,730 | 4,747 | 1,388 | 33.4 | 61.3 | 5.3 | 1.6 |
| 35 | 93,419 | 28,067 | 60,002 | 5,350 | 1,626 | 30.0 | 64.2 | 5.7 | 1.7 |
| 40 | 98,275 | 25,166 | 66,928 | 6,181 | 1,874 | 25.6 | 68.1 | 6.3 | 1.9 |
| 45 | 103,720 | 24,823 | 71,566 | 7,331 | 2,213 | 23.9 | 69.0 | 7.1 | 2.1 |
| 50 | 111,940 | 27,232 | 75,839 | 8,869 | 2,842 | 24.3 | 67.7 | 7.9 | 2.5 |
| 55 | 117,060 | 27,524 | 78,884 | 10,653 | 3,661 | 23.5 | 67.4 | 9.1 | 3.1 |
| 60 | 121,049 | 26,042 | 82,535 | 12,472 | 4,713 | 21.5 | 68.2 | 10.3 | 3.9 |
| 平成2年 | 123,611 | 22,544 | 86,140 | 14,928 | 5,986 | 18.2 | 69.7 | 12.1 | 4.8 |
| 7 | 125,570 | 20,033 | 87,260 | 18,277 | 7,175 | 16.0 | 69.5 | 14.6 | 5.7 |
| 12 | 126,926 | 18,505 | 86,380 | 22,041 | 9,012 | 14.6 | 68.1 | 17.4 | 7.1 |
| 17 | 127,768 | 17,585 | 84,422 | 25,761 | 11,639 | 13.8 | 66.1 | 20.2 | 9.1 |
| 18 | 127,901 | 17,435 | 83,731 | 26,604 | 12,166 | 13.6 | 65.5 | 20.8 | 9.5 |
| 19 | 128,033 | 17,293 | 83,015 | 27,464 | 12,703 | 13.5 | 65.0 | 21.5 | 9.9 |
| 20 | 128,084 | 17,176 | 82,300 | 28,216 | 13,218 | 13.5 | 64.5 | 22.1 | 10.4 |
| 21 | 128,032 | 17,011 | 81,493 | 29,005 | 13,710 | 13.3 | 63.9 | 22.7 | 10.8 |
| 22 | 128,057 | 16,839 | 81,735 | 29,484 | 14,194 | 13.1 | 63.8 | 23.0 | 11.1 |
| 23 | 127,799 | 16,705 | 81,342 | 29,752 | 14,708 | 13.1 | 63.6 | 23.3 | 11.5 |
| 24 | 127,515 | 16,547 | 80,175 | 30,793 | 15,193 | 13.0 | 62.9 | 24.1 | 11.9 |
| 25 | 127,298 | 16,390 | 79,010 | 31,898 | 15,603 | 12.9 | 62.1 | 25.1 | 12.3 |
| 26 | 127,083 | 16,233 | 77,850 | 33,000 | 15,917 | 12.8 | 61.3 | 26.0 | 12.5 |

注) 各年10月1日現在。昭和25年～平成17年及び22年は国勢調査人口（年齢不詳をあん分した人口）による。昭和45年までは沖縄県を含まない。

<参考>

〔元号別人口〕

参考表1 元号別人口及び割合

(単位:千人)

元号別にみると、明治・大正生まれの人口は286万8千人(総人口に占める割合2.3%)、昭和生まれの人口は9484万6千人(同74.6%)、平成生まれの人口は2936万9千人(同23.1%)となった。

また、戦後生まれの人口は1億203万4千人、総人口に占める割合は80.3%となり、初めて総人口の8割を超えた。

| | 平成26年 | | 平成25年 | |
|----------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|
| | 10月1日 現在人口 | 総人口に 占める 割合(%) | 10月1日 現在人口 | 総人口に 占める 割合(%) |
| 明治・大正生まれ | 2,868 | 2.3 | 3,294 | 2.6 |
| 昭和生まれ | 94,846 | 74.6 | 95,706 | 75.2 |
| 平成生まれ | 29,369 | 23.1 | 28,297 | 22.2 |
| 戦後生まれ | 102,034 | 80.3 | 101,191 | 79.5 |

(参考表1)

〔各国の年齢3区分別人口〕

我が国の人口の年齢構造を各国と比べてみると、調査年次に相違はあるものの、年少人口割合は最も低く、65歳以上人口割合は最も高くなっており、老年化指数が200を超える唯一の国となっている。

(参考表2)

参考表2 各国¹⁾の年齢3区分別人口の割合及び年齢構造指数

| 国名 | 推計時点 (調査時点) | 総数 (千人) | 総人口に占める割合(%) | | | 年齢構造指数 | | | |
|-----------------------|----------------|------------|-----------------|------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| | | | 年少人口 (0~14歳) | 生産年齢 人口 (15~64歳) | 老年人口 (65歳以上) | 年少人口 指数 4) | 老年人口 指数 5) | 従属人口 指数 6) | 老年化 指数 7) |
| 中国 ²⁾ | 2014.12.31 | 1,367,820 | 16.5 | 73.5 | 10.1 | 22.5 | 13.7 | 36.1 | 61.0 |
| インド ³⁾ | 2011.2.9 | 1,210,855 | 30.8 | 63.4 | 5.5 | 48.5 | 8.6 | 57.1 | 17.8 |
| アメリカ合衆国 ²⁾ | 2013.7.1 | 316,129 | 19.3 | 66.5 | 14.1 | 29.0 | 21.3 | 50.3 | 73.2 |
| インドネシア ³⁾ | 2011.7.1 | 236,954 | 26.4 | 68.3 | 5.2 | 38.6 | 7.7 | 46.3 | 19.9 |
| ブラジル ³⁾ | 2013.7.1 | 201,033 | 24.1 | 68.5 | 7.4 | 35.3 | 10.8 | 46.1 | 30.6 |
| パキスタン ³⁾ | 2007.7.1 | 149,860 | 41.6 | 55.1 | 3.3 | 75.5 | 6.0 | 81.5 | 7.9 |
| バングラデシュ ³⁾ | 2011.3.15 | 144,044 | 34.6 | 60.6 | 4.7 | 57.1 | 7.8 | 64.9 | 13.7 |
| ロシア ²⁾ | 2013.1.1 | 143,347 | 15.9 | 71.1 | 12.9 | 22.4 | 18.2 | 40.6 | 81.3 |
| ナイジェリア ³⁾ | 2006.3.21 | 140,432 | 41.8 | 54.9 | 3.2 | 76.1 | 5.9 | 82.0 | 7.7 |
| 日本 | 2014.10.1 | 127,083 | 12.8 | 61.3 | 26.0 | 20.9 | 42.4 | 63.2 | 203.3 |
| メキシコ ³⁾ | 2010.6.12 | 112,337 | 28.9 | 63.6 | 6.2 | 45.5 | 9.7 | 55.2 | 21.3 |
| フィリピン ³⁾ | 2010.5.1 | 92,335 | 33.3 | 62.4 | 4.3 | 53.4 | 7.0 | 60.3 | 13.1 |
| ベトナム ³⁾ | 2013.7.1 | 89,709 | 24.2 | 68.5 | 7.2 | 35.4 | 10.6 | 46.0 | 29.9 |
| エジプト ³⁾ | 2013.7.1 | 84,629 | 31.1 | 64.5 | 4.4 | 48.2 | 6.8 | 55.0 | 14.2 |
| ドイツ ³⁾ | 2013.1.1 | 82,021 | 13.1 | 66.2 | 20.7 | 19.8 | 31.3 | 51.1 | 158.4 |
| エチオピア ³⁾ | 2008.7.1 | 79,221 | 42.8 | 54.4 | 2.8 | 78.5 | 5.1 | 83.7 | 6.6 |
| トルコ ²⁾ | 2014.12.31 | 77,696 | 24.3 | 67.8 | 8.0 | 35.8 | 11.8 | 47.6 | 32.8 |
| イラン ³⁾ | 2011.10.24 | 75,150 | 23.4 | 70.9 | 5.7 | 33.0 | 8.1 | 41.1 | 24.5 |
| タイ ³⁾ | 2012.7.1 | 67,912 | 19.7 | 71.9 | 8.4 | 27.4 | 11.7 | 39.1 | 42.8 |
| フランス ²⁾ | 2015.1.1 | 66,318 | 18.6 | 63.0 | 18.4 | 29.5 | 29.2 | 58.7 | 98.7 |
| イギリス ²⁾ | 2013.7.1 | 64,106 | 17.6 | 65.0 | 17.4 | 27.1 | 26.7 | 53.9 | 98.4 |
| ミャンマー ³⁾ | 2012.10.1 | 60,976 | 29.0 | 65.1 | 5.9 | 44.6 | 9.0 | 53.6 | 20.2 |
| イタリア ²⁾ | 2014.1.1 | 60,783 | 13.9 | 64.7 | 21.4 | 21.5 | 33.1 | 54.6 | 154.1 |
| 南アフリカ ²⁾ | 2014.7.1 | 54,002 | 30.0 | 64.5 | 5.5 | 46.4 | 8.5 | 55.0 | 18.4 |
| 韓国 ²⁾ | 2014.7.1 | 50,424 | 14.3 | 73.1 | 12.7 | 19.5 | 17.3 | 36.9 | 88.7 |
| コロンビア ²⁾ | 2014.6.30 | 47,662 | 27.0 | 65.7 | 7.3 | 41.1 | 11.1 | 52.3 | 27.1 |
| タンザニア ³⁾ | 2013.7.1 | 47,133 | 44.4 | 52.6 | 3.0 | 84.4 | 5.6 | 90.0 | 6.6 |
| スペイン ²⁾ | 2014.7.1 | 46,464 | 15.2 | 66.5 | 18.3 | 22.8 | 27.5 | 50.4 | 120.7 |
| ウクライナ ²⁾ | 2014.1.1 | 45,246 | 14.8 | 69.9 | 15.3 | 21.2 | 21.9 | 43.2 | 103.3 |
| アルゼンチン ³⁾ | 2013.7.1 | 41,660 | 24.4 | 65.0 | 10.7 | 37.5 | 16.4 | 54.0 | 43.8 |

注1) 人口4000万以上の国とした。

2) 各国統計機関のホームページによる。

3) 国連人口統計年鑑(2013年版)による。

4) $\frac{0\sim14\text{歳人口}}{15\sim64\text{歳人口}} \times 100$ 5) $\frac{65\text{歳以上人口}}{15\sim64\text{歳人口}} \times 100$

6) $\frac{0\sim14\text{歳人口}+65\text{歳以上人口}}{15\sim64\text{歳人口}} \times 100$ 7) $\frac{65\text{歳以上人口}}{0\sim14\text{歳人口}} \times 100$

Ⅱ 都道府県別人口

1 人口の動向

東京都が全国人口の10.5%を占める

平成26年10月1日現在の都道府県別の人口は、東京都が1339万人と最も多く、次いで神奈川県（909万6千人）、大阪府（883万6千人）、愛知県（745万5千人）、埼玉県（723万9千人）となっており、以下人口600万人台が1県、500万人台が3道県、300万人台が1県、200万人台が7府県、100万人台が21県、100万人未満が9県となっている。人口順位を前年と比べると、宮城県と新潟県の順位が入れ替わり、沖縄県が滋賀県と山口県を上回るとともに、滋賀県が山口県を上回った。

全国に占める割合をみると、東京都が最も高く、前年に比べ0.1ポイント上昇し10.5%となった。なお、全国に占める割合が5%以上の5都府県で全国人口の36.2%となり、前年に比べ0.1ポイントの上昇、4%以上の9都道府県で53.7%となり、前年に比べ0.2ポイント上昇した。（表5）

表5 都道府県別人口及び全国人口に占める割合
(各年10月1日現在)

| 人口 順位 | 都道府県 | 平成26年 | | 平成25年 | | 人口 順位 | 都道府県 | 平成26年 | | 平成25年 | |
|----------|-------|------------|---------------------|------------|---------------------|----------|---------|------------|---------------------|------------|---------------------|
| | | 人口 (千人) | 全国に 占める 割合(%) | 人口 (千人) | 全国に 占める 割合(%) | | | 人口 (千人) | 全国に 占める 割合(%) | 人口 (千人) | 全国に 占める 割合(%) |
| — | 全 国 | 127,083 | 100.0 | 127,298 | 100.0 | 24 | 鹿児島県 | 1,668 | 1.3 | 1,680 | 1.3 |
| 1 | 東 京 都 | 13,390 | 10.5 | 13,300 | 10.4 | 25 | 沖 縄 県 | 1,421 | 1.1 | 1,415 | 1.1 |
| 2 | 神奈川 県 | 9,096 | 7.2 | 9,079 | 7.1 | 26 | 滋 賀 県 | 1,416 | 1.1 | 1,416 | 1.1 |
| 3 | 大 阪 府 | 8,836 | 7.0 | 8,849 | 7.0 | 27 | 山 口 県 | 1,408 | 1.1 | 1,420 | 1.1 |
| 4 | 愛 知 県 | 7,455 | 5.9 | 7,443 | 5.8 | 28 | 愛 媛 県 | 1,395 | 1.1 | 1,405 | 1.1 |
| 5 | 埼 玉 県 | 7,239 | 5.7 | 7,222 | 5.7 | 29 | 長 崎 県 | 1,386 | 1.1 | 1,397 | 1.1 |
| 6 | 千 葉 県 | 6,197 | 4.9 | 6,192 | 4.9 | 30 | 奈 良 県 | 1,376 | 1.1 | 1,383 | 1.1 |
| 7 | 兵 庫 県 | 5,541 | 4.4 | 5,558 | 4.4 | 31 | 青 森 県 | 1,321 | 1.0 | 1,335 | 1.0 |
| 8 | 北 海 道 | 5,400 | 4.2 | 5,431 | 4.3 | 32 | 岩 手 県 | 1,284 | 1.0 | 1,295 | 1.0 |
| 9 | 福 岡 県 | 5,091 | 4.0 | 5,090 | 4.0 | 33 | 大 分 県 | 1,171 | 0.9 | 1,178 | 0.9 |
| 10 | 静 岡 県 | 3,705 | 2.9 | 3,723 | 2.9 | 34 | 石 川 県 | 1,156 | 0.9 | 1,159 | 0.9 |
| 11 | 茨 城 県 | 2,919 | 2.3 | 2,931 | 2.3 | 35 | 山 形 県 | 1,131 | 0.9 | 1,141 | 0.9 |
| 12 | 広 島 県 | 2,833 | 2.2 | 2,840 | 2.2 | 36 | 宮 崎 県 | 1,114 | 0.9 | 1,120 | 0.9 |
| 13 | 京 都 府 | 2,610 | 2.1 | 2,617 | 2.1 | 37 | 富 山 県 | 1,070 | 0.8 | 1,076 | 0.8 |
| 14 | 宮 城 県 | 2,328 | 1.8 | 2,328 | 1.8 | 38 | 秋 田 県 | 1,037 | 0.8 | 1,050 | 0.8 |
| 15 | 新 潟 県 | 2,313 | 1.8 | 2,330 | 1.8 | 39 | 香 川 県 | 981 | 0.8 | 985 | 0.8 |
| 16 | 長 野 県 | 2,109 | 1.7 | 2,122 | 1.7 | 40 | 和 歌 山 県 | 971 | 0.8 | 979 | 0.8 |
| 17 | 岐 阜 県 | 2,041 | 1.6 | 2,051 | 1.6 | 41 | 山 梨 県 | 841 | 0.7 | 847 | 0.7 |
| 18 | 栃 木 県 | 1,980 | 1.6 | 1,986 | 1.6 | 42 | 佐 賀 県 | 835 | 0.7 | 840 | 0.7 |
| 19 | 群 馬 県 | 1,976 | 1.6 | 1,984 | 1.6 | 43 | 福 井 県 | 790 | 0.6 | 795 | 0.6 |
| 20 | 福 島 県 | 1,935 | 1.5 | 1,946 | 1.5 | 44 | 徳 島 県 | 764 | 0.6 | 770 | 0.6 |
| 21 | 岡 山 県 | 1,924 | 1.5 | 1,930 | 1.5 | 45 | 高 知 県 | 738 | 0.6 | 745 | 0.6 |
| 22 | 三 重 県 | 1,825 | 1.4 | 1,833 | 1.4 | 46 | 島 根 県 | 697 | 0.5 | 702 | 0.6 |
| 23 | 熊 本 県 | 1,794 | 1.4 | 1,801 | 1.4 | 47 | 鳥 取 県 | 574 | 0.5 | 578 | 0.5 |

人口増加は7都県, そのうち東京圏の1都3県で増加率が上昇

人口増減率を都道府県別にみると、増加は7都県となっており、東京都が0.68%と最も高く、次いで沖縄県が0.40%、埼玉県が0.23%、神奈川県が0.19%、愛知県が0.17%などとなっている。

一方、減少は40道府県となっており、秋田県(-1.26%)、青森県(-1.08%)、高知県(-0.96%)、山形県(-0.92%)、和歌山県(-0.85%)などとなっている。

前年に比べ、人口増加率が上昇したのは東京都、埼玉県及び神奈川県で、沖縄県、愛知県及び福岡県では低下している。減少から増加に転じた千葉県を含めると、東京圏の1都3県で人口増加率が上昇している。

一方、前年に比べ、人口減少率の減少幅が拡大したのは秋田県など30道府県であった。減少幅が縮小したのは6県で、福島県(0.24ポイント)が前年に引き続き最も縮小している。また、宮城県及び滋賀県は人口増加から人口減少に転じた。

図6 都道府県別人口増減率

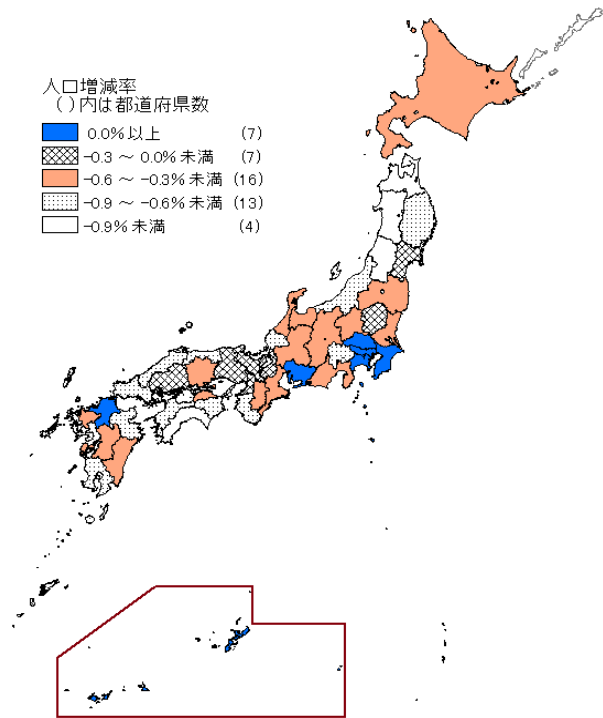


表6 都道府県別人口増減率

(単位 %)

| 人口増減率 順位 | 都道府県 | 人口増減率 | | 人口増減率 順位 | 都道府県 | 人口増減率 | | 人口増減率 順位 | 都道府県 | 人口増減率 | |
|-------------|---------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------------|---------|-------|-------|
| | | 平成26年 | 平成25年 | | | 平成26年 | 平成25年 | | | 平成26年 | 平成25年 |
| — | 全 国 | -0.17 | -0.17 | 16 | 石 川 県 | -0.32 | -0.30 | 31 | 大 分 県 | -0.63 | -0.59 |
| 1 | 東 京 都 | 0.68 | 0.53 | 17 | 群 馬 県 | -0.38 | -0.43 | 33 | 鳥 取 県 | -0.64 | -0.71 |
| 2 | 沖 縄 県 | 0.40 | 0.44 | 18 | 熊 本 県 | -0.39 | -0.32 | 34 | 愛 媛 県 | -0.69 | -0.68 |
| 3 | 埼 玉 県 | 0.23 | 0.14 | 19 | 茨 城 県 | -0.43 | -0.41 | 35 | 鹿 児 島 県 | -0.70 | -0.59 |
| 4 | 神 奈 川 県 | 0.19 | 0.13 | 19 | 三 重 県 | -0.43 | -0.39 | 36 | 山 梨 県 | -0.72 | -0.60 |
| 5 | 愛 知 県 | 0.17 | 0.21 | 21 | 香 川 県 | -0.45 | -0.36 | 37 | 新 潟 県 | -0.74 | -0.70 |
| 6 | 千 葉 県 | 0.08 | -0.04 | 22 | 静 岡 県 | -0.47 | -0.31 | 37 | 長 崎 県 | -0.74 | -0.78 |
| 7 | 福 岡 県 | 0.03 | 0.09 | 23 | 岐 阜 県 | -0.50 | -0.48 | 39 | 徳 島 県 | -0.76 | -0.75 |
| 8 | 宮 城 県 | -0.00 | 0.11 | 24 | 奈 良 県 | -0.54 | -0.46 | 40 | 岩 手 県 | -0.78 | -0.66 |
| 9 | 滋 賀 県 | -0.03 | 0.09 | 25 | 福 島 県 | -0.55 | -0.79 | 40 | 島 根 県 | -0.78 | -0.68 |
| 10 | 大 阪 府 | -0.15 | -0.08 | 25 | 佐 賀 県 | -0.55 | -0.45 | 42 | 山 口 県 | -0.80 | -0.77 |
| 11 | 広 島 県 | -0.23 | -0.30 | 27 | 北 海 道 | -0.56 | -0.54 | 43 | 和 歌 山 県 | -0.85 | -0.84 |
| 12 | 栃 木 県 | -0.29 | -0.29 | 28 | 長 野 県 | -0.57 | -0.48 | 44 | 山 形 県 | -0.92 | -0.90 |
| 12 | 京 都 府 | -0.29 | -0.29 | 28 | 宮 崎 県 | -0.57 | -0.50 | 45 | 高 知 県 | -0.96 | -0.89 |
| 14 | 兵 庫 県 | -0.30 | -0.24 | 30 | 富 山 県 | -0.58 | -0.60 | 46 | 青 森 県 | -1.08 | -1.04 |
| 15 | 岡 山 県 | -0.31 | -0.30 | 31 | 福 井 県 | -0.63 | -0.53 | 47 | 秋 田 県 | -1.26 | -1.18 |

注) 人口増減率 (%) = $\frac{\text{人口増減 (前年10月～当年9月)}}{\text{前年10月1日現在人口}} \times 100$
 人口増減 = 自然増減 + 社会増減

さらに人口増減の要因をみると、人口が増加した7都県は全て社会増加となっており、うち東京都、神奈川県、愛知県及び沖縄県は自然増加、埼玉県、千葉県及び福岡県は自然減少となっている。千葉県は社会増加が自然減少を上回ったことにより、人口増加に転じている。

一方、人口が減少した40道府県のうち、宮城県及び滋賀県を除く38道府県は自然減少かつ社会減少となっている。宮城県は自然減少が社会増加を上回ったことにより、滋賀県は前年の社会増加が社会減少となったことにより、人口増加から人口減少に転じている。

(図6, 表6, 図7, 表7)

図7 都道府県別人口の増減要因 (自然増減率及び社会増減率)

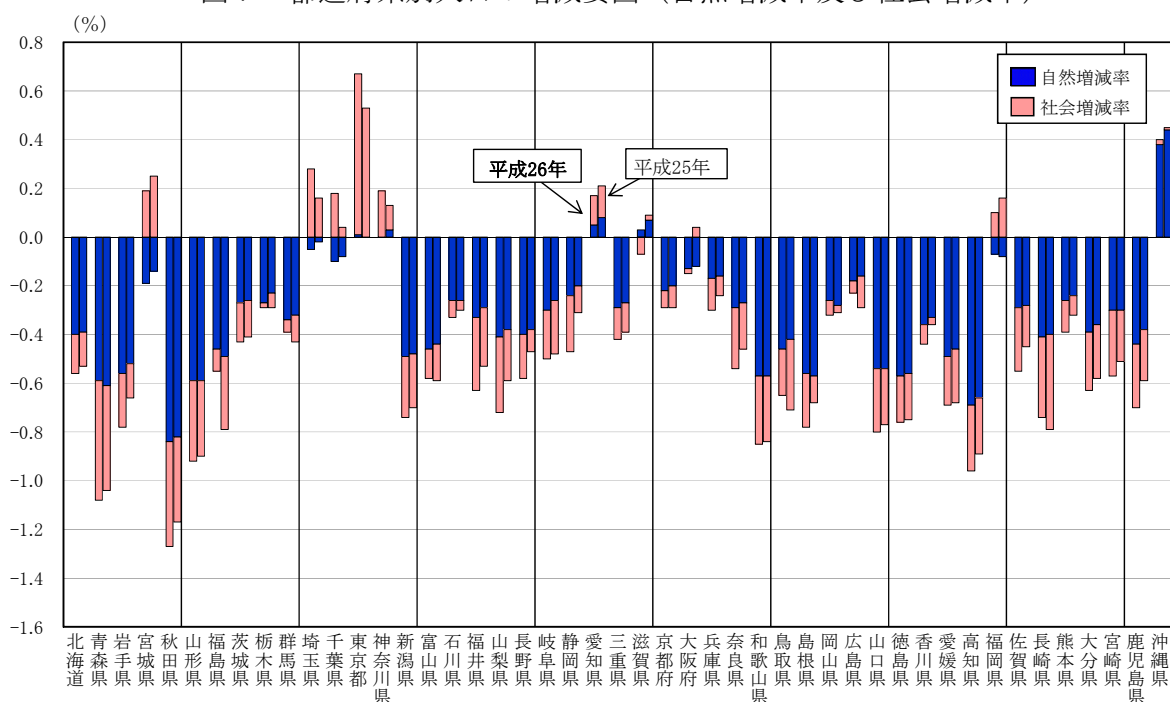


表7 人口増減要因別都道府県

| 増減要因 | | 都道府県名 平成26年 | 都道府県名 平成25年 | 都道府県数 平成26年 | 都道府県数 平成25年 |
|------|-----------|---|---|----------------|----------------|
| 人口増加 | 自然増加・社会増加 | 東京都 神奈川県 愛知県 沖縄県 | 東京都 神奈川県 愛知県 滋賀県 沖縄県 | 4 | 5 |
| | 自然増加・社会減少 | | | 0 | 0 |
| | 自然減少・社会増加 | 埼玉県 千葉県 福岡県 | 宮城県 埼玉県 福岡県 | 3 | 3 |
| 人口減少 | 自然増加・社会減少 | 滋賀県 | | 1 | 0 |
| | 自然減少・社会増加 | 宮城県 | 千葉県 大阪府 | 1 | 2 |
| | 自然減少・社会減少 | 北海道 青森県 岩手県 秋田県 山形県 福島県 茨城県 栃木県 群馬県 新潟県 富山県 石川県 福井県 山梨県 長野県 岐阜県 静岡県 三重県 京都府 大阪府 兵庫県 奈良県 和歌山県 鳥取県 島根県 岡山県 広島県 山口県 徳島県 香川県 愛媛県 高知県 佐賀県 長崎県 熊本県 大分県 宮崎県 鹿児島県 | 北海道 青森県 岩手県 秋田県 山形県 福島県 茨城県 栃木県 群馬県 新潟県 富山県 石川県 福井県 山梨県 長野県 岐阜県 静岡県 三重県 京都府 兵庫県 奈良県 和歌山県 鳥取県 島根県 岡山県 広島県 山口県 徳島県 香川県 愛媛県 高知県 佐賀県 長崎県 熊本県 大分県 宮崎県 鹿児島県 | 38 | 37 |

自然増加の5都県のうち増加率の上昇は東京都のみ

自然増減を都道府県別にみると、増加が5都県、減少が42道府県となっている。

自然増加率は、沖縄県が0.38%と最も高く、次いで愛知県が0.05%、滋賀県が0.03%などとなっている。増加した5都県のうち、東京都は前年に比べ増加率が上昇、4県は増加率が低下した。東京都の自然増減を日本人・外国人別にみると日本人は自然減少、外国人は自然増加となっている。

一方、自然減少率は、秋田県が0.84%と最も高く、次いで高知県が0.69%、青森県及び山形県が0.59%などとなっている。減少した42道府県のうち、32道府県では減少幅が拡大、山形県など5県は変わらず、福島県など5県は減少幅が縮小している。

(表8, 図8)

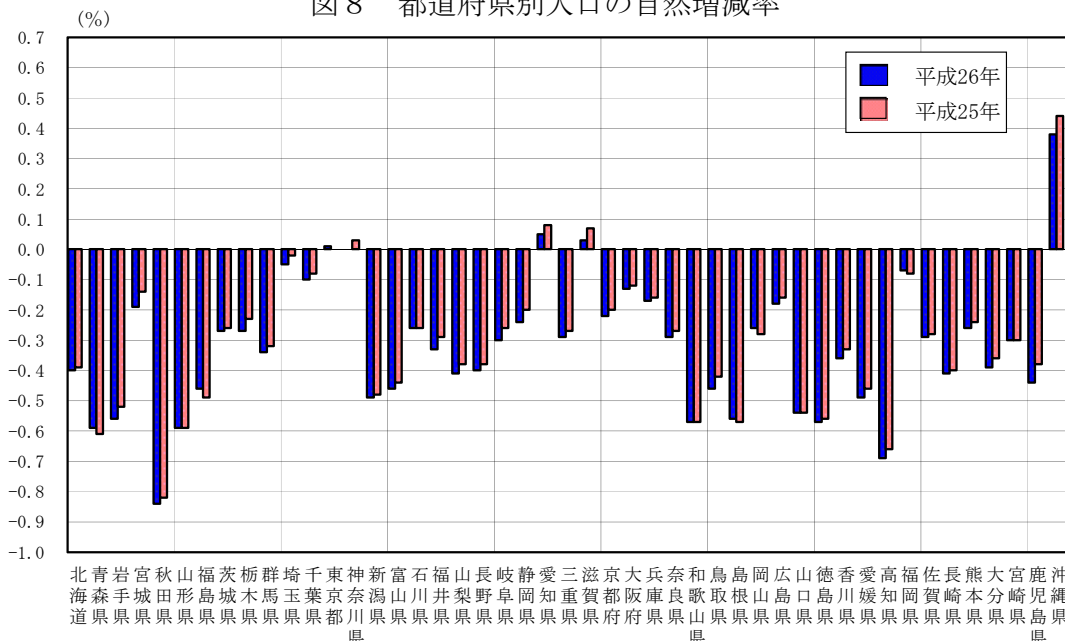
表8 都道府県別人口の自然増減率

(単位 %)

| 自然増減率順位 | 都道府県 | 自然増減率 | | 自然増減率順位 | 都道府県 | 自然増減率 | | 自然増減率順位 | 都道府県 | 自然増減率 | |
|---------|---------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|---------|---------|-------|-------|
| | | 平成26年 | 平成25年 | | | 平成26年 | 平成25年 | | | 平成26年 | 平成25年 |
| — | 全 国 | -0.20 | -0.18 | 15 | 岡 山 県 | -0.26 | -0.28 | 31 | 長 崎 県 | -0.41 | -0.40 |
| 1 | 沖 縄 県 | 0.38 | 0.44 | 15 | 熊 本 県 | -0.26 | -0.24 | 33 | 鹿 児 島 県 | -0.44 | -0.38 |
| 2 | 愛 知 県 | 0.05 | 0.08 | 18 | 茨 城 県 | -0.27 | -0.26 | 34 | 福 島 県 | -0.46 | -0.49 |
| 3 | 滋 賀 県 | 0.03 | 0.07 | 18 | 栃 木 県 | -0.27 | -0.23 | 34 | 富 山 県 | -0.46 | -0.44 |
| 4 | 東 京 都 | 0.01 | 0.00 | 20 | 三 重 県 | -0.29 | -0.27 | 34 | 鳥 取 県 | -0.46 | -0.42 |
| 5 | 神 奈 川 県 | 0.00 | 0.03 | 20 | 奈 良 県 | -0.29 | -0.27 | 37 | 新 潟 県 | -0.49 | -0.48 |
| 6 | 埼 玉 県 | -0.05 | -0.02 | 20 | 佐 賀 県 | -0.29 | -0.28 | 37 | 愛 媛 県 | -0.49 | -0.46 |
| 7 | 福 岡 県 | -0.07 | -0.08 | 23 | 岐 阜 県 | -0.30 | -0.26 | 39 | 山 口 県 | -0.54 | -0.54 |
| 8 | 千 葉 県 | -0.10 | -0.08 | 23 | 宮 崎 県 | -0.30 | -0.30 | 40 | 岩 手 県 | -0.56 | -0.52 |
| 9 | 大 阪 府 | -0.13 | -0.12 | 25 | 福 井 県 | -0.33 | -0.29 | 40 | 島 根 県 | -0.56 | -0.57 |
| 10 | 兵 庫 県 | -0.17 | -0.16 | 26 | 群 馬 県 | -0.34 | -0.32 | 42 | 和 歌 山 県 | -0.57 | -0.57 |
| 11 | 広 島 県 | -0.18 | -0.16 | 27 | 香 川 県 | -0.36 | -0.33 | 42 | 徳 島 県 | -0.57 | -0.56 |
| 12 | 宮 城 県 | -0.19 | -0.14 | 28 | 大 分 県 | -0.39 | -0.36 | 44 | 青 森 県 | -0.59 | -0.61 |
| 13 | 京 都 府 | -0.22 | -0.20 | 29 | 北 海 道 | -0.40 | -0.39 | 44 | 山 形 県 | -0.59 | -0.59 |
| 14 | 静 岡 県 | -0.24 | -0.20 | 29 | 長 野 県 | -0.40 | -0.38 | 46 | 高 知 県 | -0.69 | -0.66 |
| 15 | 石 川 県 | -0.26 | -0.26 | 31 | 山 梨 県 | -0.41 | -0.38 | 47 | 秋 田 県 | -0.84 | -0.82 |

注) 自然増減率 (%) = $\frac{\text{自然増減(前年10月～当年9月)}}{\text{前年10月1日現在人口}} \times 100$
 自然増減 = 出生児数 - 死亡者数

図8 都道府県別人口の自然増減率



2 年齢別人口

全ての都道府県で65歳以上人口の割合が上昇

年齢3区分別人口の割合を都道府県別にみると、年少人口（0～14歳）の割合は沖縄県が17.5%と最も高く、次いで滋賀県が14.6%、佐賀県が14.2%、愛知県が14.0%、宮崎県が13.8%などとなっている。一方、秋田県が10.8%と最も低く、次いで東京都が11.3%、北海道が11.5%、青森県及び高知県が11.7%などとなっている。年少人口の割合は総じて低下傾向にあり、前年に比べ6都県で同率、41道府県で低下している。

(表10)

表10 都道府県、年齢3区分別人口の割合（各年10月1日現在）

(単位 %))

| 都道府県 | 平成26年 | | | | 平成25年 | | | |
|------|-----------------|--------------------|-----------------|-------|-----------------|--------------------|-----------------|-------|
| | 年少人口 (0～14歳) | 生産年齢人口 (15～64歳) | 老年人口 (65歳以上) | うち | 年少人口 (0～14歳) | 生産年齢人口 (15～64歳) | 老年人口 (65歳以上) | うち |
| | | | | 75歳以上 | | | | 75歳以上 |
| 全 国 | 12.8 | 61.3 | 26.0 | 12.5 | 12.9 | 62.1 | 25.1 | 12.3 |
| 北海道 | 11.5 | 60.4 | 28.1 | 14.0 | 11.6 | 61.4 | 27.0 | 13.6 |
| 青森県 | 11.7 | 59.3 | 29.0 | 14.9 | 11.9 | 60.2 | 27.9 | 14.7 |
| 岩手県 | 12.1 | 58.3 | 29.6 | 16.0 | 12.3 | 59.0 | 28.7 | 15.7 |
| 宮城県 | 12.7 | 62.6 | 24.6 | 12.5 | 12.9 | 63.4 | 23.8 | 12.2 |
| 秋田県 | 10.8 | 56.6 | 32.6 | 18.1 | 10.9 | 57.5 | 31.6 | 17.8 |
| 山形県 | 12.3 | 57.8 | 29.9 | 16.7 | 12.4 | 58.5 | 29.1 | 16.5 |
| 福島県 | 12.5 | 59.8 | 27.8 | 14.8 | 12.6 | 60.4 | 26.9 | 14.7 |
| 茨城県 | 12.9 | 61.3 | 25.8 | 12.0 | 13.0 | 62.1 | 24.8 | 11.7 |
| 栃木県 | 13.0 | 61.9 | 25.1 | 11.9 | 13.1 | 62.7 | 24.2 | 11.7 |
| 群馬県 | 13.0 | 60.2 | 26.8 | 12.9 | 13.2 | 61.0 | 25.8 | 12.6 |
| 埼玉県 | 12.8 | 63.2 | 24.0 | 10.1 | 12.9 | 64.1 | 23.0 | 9.7 |
| 千葉県 | 12.6 | 62.1 | 25.3 | 11.0 | 12.7 | 63.0 | 24.3 | 10.6 |
| 東京都 | 11.3 | 66.2 | 22.5 | 10.7 | 11.3 | 66.8 | 21.9 | 10.5 |
| 神奈川県 | 12.8 | 64.0 | 23.2 | 10.5 | 12.9 | 64.7 | 22.4 | 10.1 |
| 新潟県 | 12.2 | 58.8 | 29.1 | 15.4 | 12.3 | 59.6 | 28.1 | 15.2 |
| 富山県 | 12.4 | 57.9 | 29.7 | 14.7 | 12.6 | 58.7 | 28.7 | 14.5 |
| 石川県 | 13.1 | 59.8 | 27.1 | 13.0 | 13.3 | 60.7 | 26.1 | 12.9 |
| 福井県 | 13.4 | 58.7 | 27.9 | 14.5 | 13.6 | 59.5 | 27.0 | 14.4 |
| 山梨県 | 12.6 | 59.9 | 27.5 | 14.0 | 12.7 | 60.7 | 26.5 | 13.8 |
| 長野県 | 13.2 | 57.7 | 29.2 | 15.3 | 13.3 | 58.4 | 28.3 | 15.1 |
| 岐阜県 | 13.4 | 59.3 | 27.3 | 13.2 | 13.6 | 60.1 | 26.3 | 12.9 |
| 静岡県 | 13.2 | 59.9 | 26.9 | 13.0 | 13.3 | 60.7 | 26.0 | 12.7 |
| 愛知県 | 14.0 | 62.9 | 23.2 | 10.4 | 14.1 | 63.6 | 22.3 | 10.1 |
| 三重県 | 13.2 | 59.7 | 27.1 | 13.3 | 13.4 | 60.4 | 26.2 | 13.1 |
| 滋賀県 | 14.6 | 61.9 | 23.4 | 11.0 | 14.8 | 62.7 | 22.5 | 10.9 |
| 京都府 | 12.4 | 60.8 | 26.9 | 12.6 | 12.5 | 61.7 | 25.8 | 12.3 |
| 大阪府 | 12.7 | 61.6 | 25.7 | 11.5 | 12.9 | 62.5 | 24.7 | 11.1 |
| 兵庫県 | 13.2 | 60.4 | 26.3 | 12.4 | 13.3 | 61.3 | 25.3 | 12.1 |
| 奈良県 | 12.6 | 59.6 | 27.8 | 12.8 | 12.7 | 60.6 | 26.7 | 12.5 |
| 和歌山県 | 12.3 | 57.3 | 30.5 | 15.5 | 12.4 | 58.2 | 29.4 | 15.3 |
| 鳥取県 | 13.0 | 57.9 | 29.1 | 15.7 | 13.1 | 58.7 | 28.2 | 15.6 |
| 島根県 | 12.7 | 55.6 | 31.8 | 17.7 | 12.7 | 56.4 | 30.9 | 17.6 |
| 岡山県 | 13.3 | 58.7 | 28.1 | 14.1 | 13.4 | 59.5 | 27.1 | 13.9 |
| 広島県 | 13.3 | 59.5 | 27.1 | 13.2 | 13.4 | 60.4 | 26.2 | 13.0 |
| 山口県 | 12.4 | 56.3 | 31.3 | 15.9 | 12.5 | 57.3 | 30.2 | 15.7 |
| 徳島県 | 11.9 | 57.9 | 30.1 | 15.9 | 12.0 | 58.8 | 29.1 | 15.7 |
| 香川県 | 13.0 | 57.8 | 29.2 | 14.8 | 13.1 | 58.8 | 28.1 | 14.6 |
| 愛媛県 | 12.6 | 57.6 | 29.8 | 15.4 | 12.7 | 58.6 | 28.8 | 15.2 |
| 高知県 | 11.7 | 56.2 | 32.2 | 17.0 | 11.8 | 57.1 | 31.1 | 16.9 |
| 福岡県 | 13.5 | 61.4 | 25.1 | 12.2 | 13.5 | 62.4 | 24.2 | 11.9 |
| 佐賀県 | 14.2 | 58.8 | 27.0 | 14.3 | 14.3 | 59.6 | 26.1 | 14.2 |
| 長崎県 | 13.2 | 57.9 | 28.9 | 15.3 | 13.3 | 58.8 | 27.9 | 15.1 |
| 熊本県 | 13.6 | 58.3 | 28.1 | 15.2 | 13.6 | 59.1 | 27.2 | 15.1 |
| 大分県 | 12.8 | 57.6 | 29.6 | 15.5 | 12.9 | 58.5 | 28.6 | 15.3 |
| 宮崎県 | 13.8 | 57.6 | 28.6 | 15.2 | 13.8 | 58.6 | 27.6 | 15.0 |
| 鹿児島県 | 13.6 | 57.8 | 28.6 | 15.9 | 13.6 | 58.6 | 27.8 | 15.7 |
| 沖縄県 | 17.5 | 63.5 | 19.0 | 9.9 | 17.6 | 64.0 | 18.4 | 9.7 |

生産年齢人口（15～64歳）の割合は、東京都が66.2%と最も高く、次いで神奈川県が64.0%、沖縄県が63.5%、埼玉県が63.2%、愛知県が62.9%などとなっている。一方、島根県が55.6%と最も低く、次いで高知県が56.2%、山口県が56.3%、秋田県が56.6%、和歌山県が57.3%などとなっている。生産年齢人口の割合は前年に比べ、全ての都道府県で低下している。

65歳以上人口の割合は、秋田県が32.6%と最も高く、次いで高知県が32.2%、島根県が31.8%、山口県が31.3%、和歌山県が30.5%などとなっており、和歌山県及び徳島県では、65歳以上人口の割合が初めて30.0%を超えている。一方、沖縄県が19.0%と最も低く、次いで東京都が22.5%、神奈川県及び愛知県が23.2%、滋賀県が23.4%などとなっている。

また、75歳以上人口の割合をみると、秋田県が18.1%と最も高く、沖縄県が9.9%と最も低くなっている。なお、75歳以上人口の割合が年少人口を上回っているのは29道府県となっており、前年（25道県）より増加している。

全ての都道府県で65歳以上人口の割合が上昇し、沖縄県を除く都道府県で75歳以上人口の割合が1割を超えている。 (表10)

埼玉県は65歳以上人口、75歳以上人口共に対前年増加率が最も高い

65歳以上人口の対前年増減率を都道府県別にみると、全ての都道府県で増加となっており、埼玉県が4.6%と最も高く、次いで千葉県が4.4%などとなっている。全国平均（3.5%）を上回っているのは15府県となっている。

また、75歳以上人口の対前年増減率をみると、福井県、鳥取県、島根県及び高知県を除く43都道府県で増加となっており、埼玉県が4.7%と最も高く、次いで千葉県が4.1%、神奈川県が3.8%などとなっている。全国平均（2.0%）を上回っているのは9都府県となっている。 (表11)

表11 都道府県別65歳以上人口の対前年増減率

(単位 %)

| 都道府県 | 65歳以上 | | 都道府県 | 65歳以上 | | 都道府県 | 65歳以上 | |
|---------|-------|---------|---------|-------|---------|---------|-------|---------|
| | | うち75歳以上 | | | うち75歳以上 | | | うち75歳以上 |
| 全 国 | 3.5 | 2.0 | 富 山 県 | 3.0 | 0.7 | 島 根 県 | 2.1 | -0.5 |
| 北 海 道 | 3.4 | 2.0 | 石 川 県 | 3.6 | 0.7 | 岡 山 県 | 3.1 | 0.9 |
| 青 森 県 | 2.6 | 0.7 | 福 井 県 | 2.9 | -0.2 | 広 島 県 | 3.4 | 1.3 |
| 岩 手 県 | 2.3 | 1.0 | 山 梨 県 | 2.8 | 1.0 | 山 口 県 | 2.9 | 0.6 |
| 宮 城 県 | 3.7 | 1.8 | 長 野 県 | 2.6 | 0.7 | 徳 島 県 | 2.7 | 0.3 |
| 秋 田 県 | 2.2 | 0.2 | 岐 阜 県 | 3.3 | 1.5 | 香 川 県 | 3.3 | 0.3 |
| 山 形 県 | 2.1 | 0.1 | 静 岡 県 | 3.3 | 1.9 | 愛 媛 県 | 2.8 | 0.7 |
| 福 島 県 | 2.5 | 0.2 | 愛 知 県 | 4.0 | 3.1 | 高 知 県 | 2.4 | -0.0 |
| 茨 城 県 | 3.6 | 1.9 | 三 重 県 | 3.0 | 1.1 | 福 岡 県 | 4.0 | 2.0 |
| 栃 木 県 | 3.7 | 1.2 | 滋 賀 県 | 4.0 | 1.3 | 佐 賀 県 | 2.8 | 0.5 |
| 群 馬 県 | 3.3 | 1.3 | 京 都 府 | 3.8 | 1.8 | 長 崎 県 | 2.8 | 0.8 |
| 埼 玉 県 | 4.6 | 4.7 | 大 阪 府 | 3.8 | 3.6 | 熊 本 県 | 2.8 | 0.8 |
| 千 葉 県 | 4.4 | 4.1 | 兵 庫 県 | 3.7 | 2.2 | 大 分 県 | 2.9 | 0.6 |
| 東 京 都 | 3.4 | 2.8 | 奈 良 県 | 3.8 | 2.3 | 宮 崎 県 | 3.0 | 1.0 |
| 神 奈 川 県 | 4.0 | 3.8 | 和 歌 山 県 | 2.6 | 0.7 | 鹿 児 島 県 | 2.2 | 0.4 |
| 新 潟 県 | 2.6 | 0.5 | 鳥 取 県 | 2.6 | -0.1 | 沖 縄 県 | 3.6 | 3.1 |

注) 対前年増減率 (%) = $\left(\frac{\text{当年の65(75)歳以上人口}}{\text{前年の65(75)歳以上人口}} - 1 \right) \times 100$

<参考>

〔 3大都市圏別人口 〕

都道府県別人口を3大都市圏別に合算してみると、東京圏は3592万2千人、名古屋圏は1132万2千人、大阪圏は1836万2千人となっており、3大都市圏の人口は6560万6千人となっている。

全国に占める割合をみると、前年に比べ東京圏は0.2ポイント上昇、名古屋圏は同率、大阪圏は0.1ポイント低下となっている。3大都市圏では0.1ポイント上昇している。
(参考表3)

参考表3 3大都市圏別人口の推移(昭和55年～平成26年)

| 年次 | 人 口 (千人) | | | | | 全国に占める割合 (%) | | | | |
|-------|----------|--------|--------|--------|--------|--------------|--------|------|-----|------|
| | 全国 | 3大都市圏計 | | | | 全国 | 3大都市圏計 | | | |
| | | 東京圏 | 名古屋圏 | 大阪圏 | 圏計 | | 東京圏 | 名古屋圏 | 大阪圏 | 圏計 |
| 昭和55年 | 117,060 | 55,922 | 28,699 | 9,869 | 17,355 | 100.0 | 47.8 | 24.5 | 8.4 | 14.8 |
| 60 | 121,049 | 58,342 | 30,273 | 10,231 | 17,838 | 100.0 | 48.2 | 25.0 | 8.5 | 14.7 |
| 平成2年 | 123,611 | 60,464 | 31,797 | 10,550 | 18,117 | 100.0 | 48.9 | 25.7 | 8.5 | 14.7 |
| 7 | 125,570 | 61,646 | 32,577 | 10,810 | 18,260 | 100.0 | 49.1 | 25.9 | 8.6 | 14.5 |
| 12 | 126,926 | 62,870 | 33,418 | 11,008 | 18,443 | 100.0 | 49.5 | 26.3 | 8.7 | 14.5 |
| 13 | 127,316 | 63,235 | 33,687 | 11,064 | 18,483 | 100.0 | 49.7 | 26.5 | 8.7 | 14.5 |
| 14 | 127,486 | 63,494 | 33,905 | 11,104 | 18,486 | 100.0 | 49.8 | 26.6 | 8.7 | 14.5 |
| 15 | 127,694 | 63,788 | 34,148 | 11,144 | 18,496 | 100.0 | 50.0 | 26.7 | 8.7 | 14.5 |
| 16 | 127,787 | 64,006 | 34,328 | 11,183 | 18,495 | 100.0 | 50.1 | 26.9 | 8.8 | 14.5 |
| 17 | 127,768 | 64,185 | 34,479 | 11,229 | 18,477 | 100.0 | 50.2 | 27.0 | 8.8 | 14.5 |
| 18 | 127,901 | 64,480 | 34,713 | 11,283 | 18,484 | 100.0 | 50.4 | 27.1 | 8.8 | 14.5 |
| 19 | 128,033 | 64,806 | 34,985 | 11,334 | 18,487 | 100.0 | 50.6 | 27.3 | 8.9 | 14.4 |
| 20 | 128,084 | 65,083 | 35,227 | 11,370 | 18,486 | 100.0 | 50.8 | 27.5 | 8.9 | 14.4 |
| 21 | 128,032 | 65,249 | 35,396 | 11,367 | 18,486 | 100.0 | 51.0 | 27.6 | 8.9 | 14.4 |
| 22 | 128,057 | 65,455 | 35,619 | 11,346 | 18,490 | 100.0 | 51.1 | 27.8 | 8.9 | 14.4 |
| 23 | 127,799 | 65,480 | 35,675 | 11,334 | 18,470 | 100.0 | 51.2 | 27.9 | 8.9 | 14.5 |
| 24 | 127,515 | 65,474 | 35,703 | 11,329 | 18,441 | 100.0 | 51.3 | 28.0 | 8.9 | 14.5 |
| 25 | 127,298 | 65,528 | 35,793 | 11,328 | 18,407 | 100.0 | 51.5 | 28.1 | 8.9 | 14.5 |
| 26 | 127,083 | 65,606 | 35,922 | 11,322 | 18,362 | 100.0 | 51.6 | 28.3 | 8.9 | 14.4 |

注) ・各年10月1日現在。昭和55年～平成12年、17年及び22年は国勢調査人口による。

- ・東京圏 東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県
- 名古屋圏 愛知県、岐阜県、三重県
- 大阪圏 大阪府、兵庫県、京都府、奈良県



Feminax® Ultra 250 mg Gastro-resistant tablets

Naproxen (250 mg)

This leaflet contains important information about Feminax® Ultra 250 mg Gastro-resistant tablets (referred to as Feminax® Ultra from now on). Please read it carefully before you take these tablets.

WHAT IS FEMINAX® ULTRA FOR?

These tablets contain 250 mg of naproxen. This medicine is used to treat period pain (also called menstrual pain or dysmenorrhoea)

- Naproxen belongs to a group of painkillers called Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (also called NSAIDs).
- Other medicines in this group include ibuprofen and aspirin.

WHO SHOULD TAKE FEMINAX® ULTRA?

Only take this medicine if you are between 15 and 50 years old. Ask your doctor, pharmacist or nurse if you need more information.

THINGS TO KNOW BEFORE TAKING FEMINAX® ULTRA

Do not take this medicine if you have, or have ever had a stomach ulcer, or other serious stomach problems

- This includes any stomach pain that does not go away and any bleeding in the stomach (passing blood or black tarry stools, or vomiting blood or dark particles that look like coffee grounds).
- If you have ever had anything like this then you should not take these tablets.

Do not take this medicine if you are in the last three months of your pregnancy. Do not take this medicine if you have severe heart, liver or kidney failure.

Do not take this medicine if you are already taking aspirin, low dose aspirin or any other non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) like ibuprofen. This includes cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors (COX2) like celecoxib.

Do not take this medicine if you have ever had an allergic reaction to:

- Naproxen, aspirin, ibuprofen, or another non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID).
- Anything else in these tablets (look at the list in the 'What's in these tablets' section, at the end of the leaflet).

Allergic reactions can include wheezing, itchy runny nose, nasal polyps (swelling inside the nose), rashes or swelling of the skin.

Do not take this medicine unless your doctor said you can, if:

- You are breast feeding.
- You started to have period pain more than a year after your first period.
- You are elderly - you may get more side effects.
- You are taking any other painkillers or steroids.
- You have a connective tissue disorder such as SLE (Systemic Lupus Erythematosus).
- You have Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis (severe skin problems).
- You are planning to become pregnant or if you have problems becoming pregnant.

Do not take this medicine, unless your doctor said you can, if you have these illnesses:

- Heart problems, previous stroke or think you might be at risk of these conditions (for example if you have high blood pressure, diabetes or high cholesterol or are a smoker).
- Kidney or liver problems.
- A blood clotting problem.
- Asthma or any allergic illness which makes it hard to breathe.
- Stomach disorders such as ulcerative colitis or Crohn's disease.

Medicines containing naproxen may be associated with a small increased risk of heart attack ("myocardial infarction") or stroke. Any risk is more likely with high doses and prolonged treatment. Do not exceed the recommended dose (3 tablets a day) or duration of treatment (3 days).

Important information about some of the ingredients of this medicine

- This medicine contains lactose. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product.

Driving and using machines: These tablets may make you dizzy, sleepy or cause vertigo, loss of concentration, difficulty sleeping, depression or visual problems. Do not drive or use machines if this happens to you.

Talk to your doctor or pharmacist first, if you are taking any of these other medicines:

- Ciclosporin or tacrolimus - medicines used after organ transplants.
- Steroids (also called corticosteroids) - like prednisolone.
- Quinolone antibiotics (ciprofloxacin, norfloxacin or levofloxacin) or sulphonamides (like co-trimoxazole).
- Painkillers.
- Colestyramine - medicine to reduce blood fat level.
- Antacids - medicines to treat the symptoms of heartburn.
- Lithium - a medicine for depression.
- Methotrexate - a medicine for cancer and other illnesses.
- Probenecid - a medicine for gout.
- Water tablets (diuretics).
- Medicines for high blood pressure (anti-hypertensives).
- Medicines for your heart (digoxin or glycosides).
- Medicines to stop blood clots (anticoagulants such as warfarin or heparin).
- Phenytoin - a medicine for epilepsy.
- Mifepristone to terminate a pregnancy in the last 8 - 12 days.
- Low dose aspirin - a medicine for "thinning the blood".
- Antidepressants of the serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) type like fluoxetine.
- Medicines to treat Type 2 diabetes (e.g. sulphonylurea).
- Zidovudine (for HIV infection).

HOW TO TAKE FEMINAX® ULTRA

First day:

- When the pain starts, take **two** tablets.
- Then after 6 to 8 hours, take **one** more tablet that day, if you need it.

Second day:

- Take **one** tablet every 6 to 8 hours if needed.

Third day:

- Take **one** tablet every 6 to 8 hours if needed.

Do not take more than 3 tablets each day.

Always take the lowest effective dose for you. Do not take more than the recommended dose of up to three tablets in a day. Do not take for longer than three days in any one month (menstrual cycle).

Please turn over

Taking the tablets:

- Swallow the tablets whole with a drink of water. Do not chew or crush them.
- Take the tablets with or after food.
- Only take the tablets for as long as you need them for the period pain. You may not need to take the tablets all the time for all 3 days. If you still have pain after 3 days of treatment, talk to your doctor. Do not take the tablets for more than 3 days in any one period (cycle).
- If you see a doctor, pharmacist or nurse or go into hospital, tell them you are taking this medicine.
- Overdose: If you (or someone else) takes too many tablets, go to the nearest hospital casualty department or your doctor straight away.

SIDE EFFECTS THAT MIGHT HAPPEN WHILE TAKING FEMINAX® ULTRA

Like all medicines, these tablets can cause side effects, although not everybody gets them. If you have any side effect, you should seek advice from your doctor, pharmacist or other healthcare professional.

If any of the following happen to you, stop taking the tablets and tell a doctor, pharmacist or nurse immediately:

- Sickness or being sick (possibly with blood), diarrhoea (sometimes with blood and mucus), dark "tarry" stools.
- Stomach pain, indigestion, stomach ulcers and bleeding in the stomach.
- Worsening of stomach problems (ulcerative colitis or Crohn's disease).
- Sore mouth or unusual painful mouth ulcers.
- Allergic reactions like asthma, wheezing or difficulty breathing. This may be severe.
- Blood in the urine, more or less urine than normal or cloudy urine. Pain around the kidneys (lower side of your back).
- Severe blisters and bleeding of the skin, nose and mouth (Stevens-Johnson syndrome)
- Skin problems including rashes, itching, nettle rash or a bruise-like rash. There may also be blistering and flaking of the skin.
- Swelling of the face, lips, tongue and throat (causing difficulty swallowing or breathing).
- Jaundice (yellowing of the skin or whites of the eyes), and/or pale coloured stools and dark urine.
- Fits (convulsions), altered vision, pins-and-needles or numbness, confusion, hallucinations, dizziness and vertigo, hearing problems, ringing in the ears.

If you have any of the following while taking this medicine, stop taking it and tell your doctor:

- Swelling of the blood vessels and a build up of fluid which may cause swollen ankles.
- Kidney or liver problems: these will show up in blood or water tests.
- Nervous system: headaches, depression, insomnia, tiredness, muscle weakness, drowsiness, inability to concentrate, mental slowing, forgetfulness, abnormal dreams, feeling thirsty, a general feeling of being unwell or fever with a dislike of light.
- Blood problems - these may cause unusual tiredness or weakness, unusual bleeding or unexplained bruising, fever or chills, sore throat, ulcers in your throat.
- Sensitivity of the skin to light.
- Hair loss (alopecia).
- Heartburn, flatulence or constipation.

Other side effects

- High blood pressure, a fluttering feeling in your heart and heart failure have been reported with NSAID use.
- Medicines which contain NSAIDs such as naproxen may be associated with a small increased risk of heart attack ("myocardial infarction") or stroke.
- NSAIDs have been associated with aseptic meningitis which can include symptoms of headache, stiff neck, disorientation, fever and sensitivity to light in people with auto-immune disorders.
- May cause female infertility.
- Raised level of potassium in your blood (hyperkalaemia).
- Eosinophilic pneumonitis (lung infection which causes difficulty in breathing and night sweats).
- Problems with your senses such as vision problems, inflammation of the optic nerve.

If you experience any other symptoms or have concerns about your medicine, talk to your doctor.

Adrenal function tests: The tablets may interfere with these tests - check with your doctor before the test.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

HOW TO STORE FEMINAX® ULTRA

- Do not use this medicine after the use-by date.
- Keep these tablets in their original packaging and do not store above 25°C.
- Store your medicine in a safe place, out of the reach and sight of children.
- This medicine is for you ONLY, do not give it to anyone else.
- Return all unused medicines to your pharmacist for safe disposal.

WHAT IS IN THESE TABLETS?

Each white, round, biconvex, gastro-resistant tablet is overprinted in black '3N3' and contains 250 mg of naproxen, which is the active medicine. The tablets come in a box of 9 tablets. The tablet is gastro-resistant. This means that it is covered with a coating which stops the tablet dissolving in the stomach, so that the naproxen is released further down in your gut.

The tablets also have inactive contents: lactose, maize starch, polyvidone, sodium starch glycolate and magnesium stearate. Also, the coating contains colloidal silicon dioxide, polyvinyl acetate phthalate, polyethylene glycol, stearic acid, hydroxypropyl methylcellulose, sodium alginate, sodium bicarbonate, purified talc, triethyl citrate, the colour titanium dioxide (E171), antifoam AF emulsion and printing ink (containing shellac, black iron oxide (E172), propylene glycol (E1520)).

The marketing authorisation holder and company responsible for manufacture is TEVA UK Limited, Eastbourne, BN22 9AG, England.

Distributed by: Bayer plc, Consumer Care Division, Newbury, Berkshire, RG14 1JA

REMEMBER

This leaflet does not contain all the information about these tablets. Please ask your doctor, nurse or pharmacist if you have any questions. Revised: June 2015.

Bayer

Contact details:
Medical Information, Bayer plc, Consumer Care Division,
Newbury, Berkshire, RG14 1JA.
Tel 01635 563000
email: consumer.care@bayer.co.uk

4005998

00000-9

Due to regulatory changes, the content of the following Patient Information Leaflet may vary from the one found in your medicine pack. Please compare the 'Leaflet prepared/revised date' towards the end of the leaflet to establish if there have been any changes.

If you have any doubts or queries about your medication, please contact your doctor or pharmacist.



Feminax® Ultra / 英国

250 mg 胃耐性錠 ナプロキセン (250 mg)

このリーフレットには、Feminax® Ultra 250 mg 胃耐性錠 (以下 Feminax Ultra) の重要な情報が記載されています。これらの錠剤を服用する前に慎重に読んでください

FEMINAX® ULTRA とは何ですか？

これらの錠剤は250mgのナプロキセンを含有します。この薬は、周期的な痛み（月経痛または月経困難症とも呼ばれる）を治療するために使用されます。

- ・ナプロキセンは、非ステロイド性抗炎症薬と呼ばれる鎮痛薬群に属します (NSAID と呼ばれる)。
- ・このグループの他の医薬品には、イブプロフェンとアスピリンが含まれます。

FEMINAX® ULTRA は誰が服用できますか？

15～50歳の方がこの薬を服用できます。

詳しい情報が必要な場合は、医師、薬剤師または看護師に相談してください。

FEMINAX® ULTRA を服用前に知っておきたいこと

現在またはこれまでに胃潰瘍を患った方、または他の深刻な胃の疾患を抱えている場合、この薬を服用しないでください。

- ・これには治まらない胃の痛みや胃の出血（血液、黒いタール状の便、血液や黒っぽいコーヒーの出殻のような粒子を嘔吐する）を含みます。
- ・このようなことがあったら、これらの錠剤を飲むべきではありません。

妊娠第3期である方は服用しないでください。

重度の心臓病、肝臓病または腎臓病を患っている方は服用しないでください。

既にアスピリン、低用量アスピリンまたはイブプロフェンのような他の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) を服用している方は服用しないでください

本剤はセレコキシブと同じシクロオキシゲナーゼ-2 (COX2) を選択的に阻害します。

下記の薬剤で、これまでにアレルギー反応があった場合は、この薬を服用しないでください：

- ・ナプロキセン、アスピリン、イブプロフェン、または他の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)。
- ・本剤に配合する他成分（リーフレットの最後「タブレットに含まれるもの」を参照）。

アレルギー反応には、喘鳴、鼻水、鼻ポリープ（鼻の内側の腫れ）、発疹または皮膚の腫れなどが含まれます。

次の場合はあなたの医師が指示しない限り、この薬を服用しないでください：

- ・授乳中。
- ・痛みを感じてから1年以上持続している。
- ・高齢者 - 副作用が増えるかもしれません。

- ・他の鎮痛剤やステロイド剤を服用している。
- ・SLE（全身性エリテマトーデス）などの結合組織障害がある。
- ・ステイブンス・ジョンソン症候群または有毒な表皮壊死（重度の皮膚障害）。
- ・妊娠する予定がある、または妊娠に問題がある場合。

次の疾患の方はあなたの医師が指示しない限り、この薬を服用しないでください。

・心臓の障害、脳卒中の病歴、または次の状態の危険にさらされている可能性がある場合（例えば、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、喫煙者）。

- ・腎臓または肝臓の疾患。
- ・血液凝固の疾患。
- ・喘息または呼吸が困難なアレルギー性疾患。
- ・胃潰瘍性大腸炎やクローン病などの胃腸疾患。

ナプロキセンを含む医薬品は、心筋梗塞または脳卒中など心臓へのリスクが少し上昇することがあります。どんなリスクも高用量、長期服用で起こりやすいので、1日3錠または服薬期間は3日までをお勧めします。

この薬の成分の重要な情報

・この薬はラクトースを含んでいます。医師からいくつかの糖に不耐性があると言われた方は、服用前に本剤を持って医師に相談してください

運転と使用機械：これらの錠剤はふらつき、眠気、めまい、集中力の低下、睡眠障害、うつ病または視覚障害の原因となることがあります。このようなことが起こった場合は、車の運転、機械の操作はしないでください。

下記の薬を服用している場合は、服用前に医師または薬剤師に相談してください

医薬品：

- ・シクロスポリンまたはタクロリムス - 臓器移植後に使用される医薬品。
- ・ステロイド（コルチコステロイドとも呼ばれる） - プレドニゾロンのようなもの。
- ・キノロン抗生物質（シプロフロキサシン、ノルフロキサシンまたはレボフロキサシン）またはスルホンアミド（トリオキサゾール）。
- ・鎮痛剤。
- ・コレステラミン - 血中脂質を減らす薬。
- ・制酸薬 - 胸やけの症状を治療する薬。
- ・リチウム - うつ病の薬。
- ・メトトレキサート（Methotrexate） - 癌やその他の病気のための薬。
- ・プロベネシス（Probenecid） - 痛風のための薬。
- ・利尿薬（水薬）。
- ・高血圧の薬（抗高血圧薬）。
- ・心臓の薬（ジゴキシンまたは配糖体）。
- ・血栓を止める薬（ワルファリンやヘパリンなどの抗凝固薬）。

- ・フェニトイン - てんかんの薬。
- ・ミフェプリストンは、最後の8～12日で妊娠を終了させる。
- ・低用量アスピリン - 「血を薄くする」ための薬。
- ・フルオキセチンのようなセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 型の抗うつ薬。
- ・2型糖尿病 (例えば、スルホニルウレア) を治療するための医薬品。
- ・ジドブジン (HIV 感染)。

FEMINAX® ULTR の服用方法

服用量：

- ・痛みが始まると、2錠を服用します。
 - ・6～8時間後、必要に応じて、その日にもう1錠を服用します。
- 2日目：
- ・必要に応じて6～8時間ごとに1錠ずつ服用してください。
- 3日目：
- ・必要に応じて6～8時間ごとに1錠ずつ服用してください。
- 1日に3錠以上を服用しないでください。常に効果がある最低用量を服用し、必要以上に多く取らないでください
- 1日に推奨用量の3錠まで、1ヶ月（月経周期）で3日以内の服用。

服用方法：

- ・錠剤は噛んだり粉砕したりせず、水で飲んでください。
 - ・食べ物と一緒に又は食後に服用する
 - ・生理痛の痛みをおさえるのに必要な場合に限り、錠剤を服用してください。
- 常に3日間服用する必要はありません。3日間服用してまだ痛みが続くようなら、かかりつけの医師に相談し、3日を越えて服用を続けしないでください。
- ・医師、薬剤師または看護師に合う又は病院に行く場合は、本剤を服用していることをお話し下さい。
 - ・過剰摂取：あなた（または他の誰か）が過量服用している場合は、最寄りの病院の傷病部または医師に連絡してください。

FEMINAX® ULTR を服用で可能性のある副作用

すべての薬と同様に、本剤は副作用を引き起こす可能性があります。もし副作用がでた場合は、医師、薬剤師または他の医療専門家に相談してください

次のいずれかがおこった場合は、服用をやめて直ちに医師または薬剤師、看護師に伝えてください。

- ・病気または血液の疾患、下痢（時に血液が混じったり粘液状）、タールのような黒い便
- ・胃の痛み、消化不良、胃潰瘍および胃の出血。
- ・胃の障害（潰瘍性大腸炎またはクローン病）の悪化。
- ・咽頭痛または普通でない痛みを伴う口腔潰瘍

- ・喘息、喘鳴、呼吸困難などのアレルギー反応。これは重症かもしれません。
- ・尿中に血液がまじる、尿量の変化、尿の濁り。腎臓（背中の下側）あたりの痛み。
- ・重度の水疱や皮膚、鼻、口の出血（Stevens-Johnson 症候群）
- ・発疹、かゆみ、蕁麻疹、挫傷のような発疹。かゆみやかぶれのような発疹を含む皮膚のはれ、剥がれ。
- ・顔面、唇、舌、喉の腫れ（嚥下や呼吸困難の原因となります）。
- ・黄疸（肌や白目の黄変）、薄い色の便と黒っぽい尿。
- ・発作（痙攣）、視力の低下、麻痺、錯乱、幻覚、ふらつき、めまい、聴覚障害、耳鳴り。

本剤を服用している時に次の症状がでた場合は、服用を中止して医師に伝えてください：

- ・血管の腫れ、体液の蓄積による足首の腫れ。
- ・腎臓または肝臓の障害：これらは血液検査または体水分検査で現れます。
- ・神経系：頭痛、うつ病、不眠症、疲れ、筋力低下、眠気、集中できないこと、精神遅滞、物忘れしやすい、異常な夢、喉の渇き、一般的な気分の不調または発熱光を嫌う
- ・血液障害 - 疲れやすい、虚弱、普通でない出血や挫傷、発熱、悪寒、咽喉痛、咽喉の潰瘍が含まれます。
- ・皮膚の光に対する感受性。
- ・脱毛。
- ・胸やけ、鼓腸、便秘。

その他の副作用

- ・高血圧、心悸亢進、心不全が NSAID の服用で報告されている。
- ・ナプロキセンなどの NSAID を含む医薬品は、心筋梗塞または脳卒中のリスクがわずかに増加する。
- ・NSAIDs は、無菌性髄膜炎と関連しており、自己免疫疾患のある人の頭痛、肩こり、混乱、失見当識、の熱および光感受性の症状を含みます。
- ・女性の不妊症を引き起こす可能性がある。
- ・血中カリウムレベルの上昇（高カリウム血症）。
- ・好酸球性肺炎（呼吸困難や寝汗を原因とする肺感染症）。
- ・視覚障害、視神経の炎症などの感覚に関する障害。

服用後、その他の症状がでたり、薬に懸念がある場合は、かかりつけ医師に相談下さい。

副腎機能検査：本剤は検査の障害になる可能性があるため、検査前に医師に相談してください。

副作用の報告

副作用がおきた場合は、医師または薬剤師に相談してください。これには、この小冊子に記載されていない副作用も含めます。また、イエローカードスキーム (www.mhra.gov.uk/yellowcard) で直接報告することもできます。副作用の報告は、本剤の安全性に関するより多くの情報を提供するのに役立ちます。

FEMINAX®ULTRA の保管方法

- ・使用期限を過ぎたらこの薬を服用しないでください。
- ・これらの錠剤は元の包装に入れて保管し、25°C以上で保管しないでください。
- ・子供の手の届かないところで安全な場所に薬を保管してください。
- ・この薬はあなただけのためのものです。誰にも与えないでください。
- ・安全な処分を行うため、未使用の医薬品は全て薬剤師に返却してください。

これらのタブレットには何が入っていますか？

白、丸、両凸、胃耐性錠剤は、黒の「3N3」で印字され、有効成分であるナプロキセン 250mg を含有する。1 箱に 9 錠の胃耐性錠剤が入っています。これは、錠剤が胃内で溶解するのを止め、ナプロキセンが腸で作用するように、コーティングで覆われていることを意味します。錠剤は不活性内容物を有する：ラクトース、トウモロコシデンプン、ポリビドン、ナトリウム、グリコール酸デンプンおよびステアリン酸マグネシウムを含む。また、コーティングは、コロイド状シリコン、ポリエチレングリコール、ステアリン酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、精製タルク、クエン酸トリエチル、二酸化チタン (E171)、消泡剤 AF エマルジョンおよび印刷インキ (シェラック、黒色酸化鉄 (E172)、プロピレングリコール (E1520)) である。

マーケティング認可保有者および製造会社は、TEVA UK Limited、Eastbourne、BN22 9AG、England。
配分先：バークシャー州ニューバリーの消費者ケア部門、バイエル plc、RG14 1JA

REMEMBER

このリーフレットには、この錠剤に関するすべての情報が含まれている訳ではありません。ご不明な点がございましたら、医師、看護師または薬剤師にお尋ねください。

改訂：2015 年 6 月

連絡先の詳細：医療情報、バイエル plc、消費者ケア部門、
ニューバリー、バークシャー、RG14 1JA。

Tel 01635 563000

email : consumer.care@bayer.co.ukturn をひっくり返してください

NOTICE

ANSM - Mis à jour le : 23/07/2014

Dénomination du médicament

ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé
Naproxène sodique

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé ?
3. COMMENT PRENDRE ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

1. QU'EST-CE QUE ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: le naproxène.

Indications thérapeutiques

Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, dans le traitement de courte durée des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles tels que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants:

- au delà de 5 mois de grossesse révolus (24 semaines d'aménorrhée),

- antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou d'un médicament apparenté, notamment autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, acide acétylsalicylique (aspirine),
- hypersensibilité à l'un des excipients,
- antécédents de saignements gastro-intestinaux ou d'ulcères liés à des traitements antérieurs par AINS,
- ulcère de l'estomac ou du duodénum ancien en évolution ou récidivant,
- maladie grave du foie,
- maladie grave du rein,
- maladie grave du cœur.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé:

Mises en garde spéciales

Les médicaments tels que ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé pourraient augmenter le risque de crise cardiaque (« infarctus du myocarde ») ou d'accident vasculaire cérébral. Le risque est d'autant plus important que les doses utilisées sont élevées et la durée de traitement prolongée.

Ne pas dépasser les doses recommandées ni la durée de traitement.

Si vous avez des problèmes cardiaques, si vous avez eu un accident vasculaire cérébral ou si vous pensez avoir des facteurs de risques pour ce type de pathologie (par exemple en cas de pression artérielle élevée, de diabète, de taux de cholestérol élevé ou si vous fumez), veuillez en parler avec votre médecin ou à votre pharmacien.

A forte dose, ce médicament possède des propriétés anti-inflammatoires et peut provoquer des inconvénients parfois graves qui sont observés avec les médicaments anti-inflammatoires.

CE MEDICAMENT NE DOIT ETRE PRIS QUE SOUS SURVEILLANCE MEDICALE.

AVANT D'UTILISER CE MEDICAMENT, PREVENIR VOTRE MEDECIN en cas:

- d'antécédent d'asthme associé à une rhinite chronique, une sinusite chronique ou des polypes dans le nez. L'administration d'ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé peut entraîner une crise d'asthme. La survenue d'une crise d'asthme chez certains patients peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique (aspirine) ou à un anti inflammatoire non stéroïdien, dans ce cas ce médicament est contre indiqué.
- de troubles de la coagulation, de traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire concomitant, ce médicament peut entraîner des manifestations gastro-intestinales graves.
- d'antécédents digestifs (hémorragie digestive, hernie hiatale, ulcère de l'estomac ou du duodénum anciens),
- de maladie du cœur, du foie, du rein,
- de traitement par diurétique ou d'intervention chirurgicale récente.

AU COURS DU TRAITEMENT, EN CAS:

- de signes d'infection, PREVEENEZ VOTRE MEDECIN.
- de troubles de la vue, PREVEENEZ VOTRE MEDECIN.
- d'hémorragie gastro-intestinale (rejet de sang par la bouche, présence de sang dans les selles ou coloration des selles en noir), ARRETEZ LE TRAITEMENT ET « CONTACTEZ IMMEDIATEMENT UN MEDECIN OU UN SERVICE MEDICAL D'URGENCE.
- de signes évocateurs d'allergie à ce médicament, notamment crise d'asthme ou brusque gonflement du visage et du cou (voir rubrique 4, « QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ? »), ARRETEZ LE TRAITEMENT ET CONTACTEZ IMMEDIATEMENT UN MEDECIN OU UN SERVICE MEDICAL D'URGENCE.
- d'apparitions de signes cutanés ou muqueux qui ressemblent à une brûlure (rougeur avec bulles ou cloques, ulcérations), ARRETEZ LE TRAITEMENT ET CONTACTEZ IMMEDIATEMENT UN MEDECIN OU UN SERVICE MEDICAL D'URGENCE.

Précautions d'emploi

Si vous êtes une femme, ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé peut altérer votre fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour procréer ou chez lesquelles des examens sur la fonction de reproduction sont en cours, veuillez en parler à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance car il y a certains médicaments qui ne doivent pas être pris ensemble et d'autres qui peuvent nécessiter une modification de la dose lorsqu'ils sont pris ensemble.

Vous devez toujours prévenir votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez ou recevez l'un des médicaments suivants avant de prendre ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé:

- aspirine (acide acétylsalicylique) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens
- corticoïdes
- anticoagulants oraux comme la warfarine, héparine injectable, antiagrégants plaquettaires ou autres thrombolytiques comme la ticlopidine
- lithium
- méthotrexate
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, diurétiques, bêta-bloquants et antagonistes de l'angiotensine II
- certains antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)
- pemetrexed
- ciclosporine, tacrolimus
- déférasirox.

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: **le naproxène**.

Vous ne devez pas prendre en même temps que ce médicament d'autres médicaments contenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens (incluant les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2) et/ou de l'acide acétylsalicylique (aspirine).

Lisez attentivement la notice des autres médicaments que vous prenez afin de vous assurer de l'absence d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou d'aspirine.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

- au cours des 5 PREMIERS MOIS de votre grossesse, votre médecin peut être amené, si nécessaire, à vous prescrire ce médicament.
- A PARTIR DU 6^{ème} MOIS DE GROSSESSE, vous ne devez EN AUCUN CAS prendre DE VOUS-MEME ce médicament, car ses effets sur votre enfant peuvent avoir des conséquences graves, notamment sur un plan cardio-pulmonaire et rénal, et cela même avec une seule prise. Il peut arriver toutefois, *dans des cas très particuliers*, que votre gynécologue vous prescrive ce médicament. Dans ce cas, RESPECTER STRICTEMENT l'ordonnance de votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

Ce médicament passe dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'utiliser pendant l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Dans de rares cas, la prise de ce médicament peut entraîner vertiges, somnolence et troubles de la vision.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

RESERVE A L'ADULTE (A PARTIR DE 15 ANS)

Posologie

La posologie est de 1 comprimé à 220 mg, à renouveler si nécessaire toutes les 8 à 12 heures.

En cas de douleur ou de fièvre intenses, 2 comprimés à 220 mg en une prise.

Ne pas dépasser 3 comprimés à 220 mg soit 660 mg par jour.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

Fréquence d'administration

Les prises régulières permettent d'éviter les pics de fièvre ou de douleur.

Les comprimés sont à prendre de préférence au cours d'un repas.

Durée du traitement

Si la douleur persiste plus de 5 jours, ou la fièvre plus de 3 jours, si elles s'aggravent ou en cas de survenue d'un autre trouble, consultez votre médecin.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû:

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé:

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé:

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Les médicaments tels que ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé pourraient augmenter le risque de crise cardiaque (« infarctus du myocarde ») ou d'accident vasculaire cérébral.

• Peuvent survenir:

○ des réactions allergiques:

- cutanées de type éruption, démangeaisons, aggravation d'urticaire chronique,
- respiratoires de type crise d'asthme,
- générales, inflammation des petits vaisseaux sanguins (vascularites), brusque gonflement du visage et du cou (œdème de Quincke),

○ rarement, un décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre de façon très grave à tout le corps.

○ exceptionnellement, jaunisse.

- Dans certains cas rares, il est possible que survienne une hémorragie digestive (rejet de sang par la bouche ou dans les selles, coloration des selles en noir). Celle-ci est d'autant plus fréquente que la posologie utilisée est élevée.

Dans tous ces cas, il faut immédiatement arrêter le traitement et avertir votre médecin.

- Au cours du traitement, il est possible que surviennent:

○ des troubles digestifs: maux d'estomac, nausées, vomissements, ballonnements,

○ d'autres effets liés au médicament: maux de tête, difficulté à s'endormir, vertiges, bourdonnements d'oreille, œdèmes et exceptionnellement diminution de la perception des sons, de la vision ou de la concentration.

Dans tous ces cas, il faut en avertir votre médecin.

- Des cas d'ulcère ou de perforation gastro-intestinale, d'inflammation de la bouche avec ulcération (stomatite ulcéreuse), d'infection pulmonaire (pneumonie), méningites ou exceptionnellement des hépatites ont pu être observés.

- Quelques modifications biologiques peuvent nécessiter éventuellement un contrôle des bilans sanguin, hépatique et rénal:

○ troubles du fonctionnement des reins,

○ taux anormalement bas de certains éléments du sang pouvant se traduire par pâleur ou fatigue intense (globules rouges), signes d'infection ou fièvre inexplicquée (globules blancs), saignements de nez ou des gencives (plaquettes),

○ troubles le plus souvent transitoires ou réversibles du fonctionnement du foie.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Pas de précautions particulières de conservations.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé ?

La substance active est:

Naproxène sodique 220 mg
Pour un comprimé pelliculé.

Les autres composants sont:

Noyau: cellulose microcristalline, povidone K30, talc, stéarate de magnésium.

Pelliculage: OPADRY bleu YS-1-4215: hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 8000, laque aluminique d'indigotine.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que ALEVE 220 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé.

Boîte de 5, 10, 12, 14 ou 15 comprimés.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

BAYER HEALTHCARE SAS
220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

Exploitant

BAYER HEALTHCARE SAS
33 RUE DE L'INDUSTRIE
74240 GAILLARD

Fabricant

BAYER BITTERFELD GMBH
SALEGASTER CHAUSSEE 1
06803 GREPPIN
ALLEMAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Dolormin® GS mit Naproxen

Dolormin® GS mit Naproxen♦

250 mg Tabletten

Zur Anwendung bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen
Naproxen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Wenn Sie sich nach 5 (- 7) Tagen nicht besser oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

♦ im folgenden abgekürzt als Dolormin GS

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Dolormin GS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Dolormin GS beachten?
3. Wie ist Dolormin GS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dolormin GS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dolormin GS und wofür wird es angewendet?

Dolormin GS ist ein schmerzstillendes, entzündungshemmendes und fiebersenkendes Arzneimittel (nicht-steroidales Antiphlogistikum/Analgetikum).

Dolormin GS wird zur Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen bei bekannter Arthrose (Gelenkverschleiß) eingenommen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Dolormin GS beachten?

Dolormin GS darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Naproxen oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Ihre Gelenkbeschwerden erstmals auftreten oder mit einer Schwellung einhergehen. In diesem Fall sollten Sie einen Arzt aufsuchen;
- wenn Sie in der Vergangenheit mit Asthmaanfällen, Nasenschleimhautschwellungen oder Hautreaktionen auf die Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern reagiert haben;
- bei ungeklärten Blutbildungsstörungen,
- bei bestehenden oder in der Vergangenheit aufgetretenen Magen-/Darm-Geschwüren (peptischen Ulcera) oder Blutungen,
- bei Magen-Darm-Blutung oder -Durchbruch (Perforation) in der Vorgeschichte im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR),
- bei Hirnblutungen (zerebrovaskulären Blutungen) oder anderen aktiven Blutungen,
- wenn Sie unter schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leiden,
- bei schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz),
- in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft,
- von Kindern unter 12 Jahren, da diese Dosisstärke aufgrund des Wirkstoffgehaltes in der Regel nicht geeignet ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Dolormin GS einnehmen.

Sicherheit im Magen-Darm-Trakt

Eine gleichzeitige Anwendung von Dolormin GS mit anderen NSAR, einschließlich sogenannter COX-2-Hemmer (Cyclooxygenase-2-Hemmer), sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten für die Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten treten häufiger Nebenwirkungen nach Anwendung von NSAR auf, insbesondere Blutungen und Durchbrüche im Magen- und Darmbereich, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können. Daher ist bei älteren Patienten eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich.

Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Geschwüre und Durchbrüche (Perforationen): Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Geschwüre und Perforationen, auch mit tödlichem Ausgang, wurden während der Behandlung mit allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende Ereignisse im Magen-Darm-Trakt in der Vorgeschichte zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen, Geschwüren und Durchbrüchen ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Geschwüren in der Vorgeschichte, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Durchbruch (siehe Abschnitt 2: „Dolormin GS darf nicht eingenommen werden“) und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das Risiko für Magen-Darm-Erkrankungen erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit magenschleimhautschützenden Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden.

Wenn Sie, insbesondere in höherem Alter, eine Vorgeschichte von Nebenwirkungen am Magen-Darm-Trakt aufweisen, sollten Sie jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem Magen-Darm-Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Geschwüre oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, blutgerinnungshemmende Medikamente wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die unter anderem zur Behandlung von depressiven Verstimmungen eingesetzt werden, oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 2: „Einnahme von Dolormin GS zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn es bei Ihnen während der Behandlung mit Dolormin GS zu Magen-Darm-Blutungen oder Geschwüren kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Vorgeschichte (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4).

Wirkungen am Herz-Kreislauf-System

Arzneimittel wie Dolormin GS sind möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für Herzanfälle („Herzinfarkt“) oder Schlaganfälle verbunden. Jedwedes Risiko ist wahrscheinlicher mit hohen Dosen und länger dauernder Behandlung. Überschreiten Sie nicht die empfohlene Dosis oder Behandlungsdauer (maximal 5 [-7] Tage)!

Wenn Sie Herzprobleme oder einen vorangegangenen Schlaganfall haben oder denken, dass Sie ein Risiko für diese Erkrankungen aufweisen könnten (z.B. wenn Sie hohen Blutdruck, Diabetes oder hohe Cholesterinwerte haben oder Raucher sind), sollten Sie Ihre Behandlung mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprechen.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen mit Rötung und Blasenbildung, einige mit tödlichem Ausgang, berichtet (exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse/Lyell-Syndrom; siehe Abschnitt 4). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen

in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautdefekten oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Dolormin GS abgesetzt und umgehend der Arzt konsultiert werden.

Sonstige Hinweise

Dolormin GS sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei bestimmten angeborenen Blutbildungsstörungen (z.B. akute intermittierende Porphyrie);
- bei bestimmten Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematoses und Mischkollagenose);

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- bei Allergien (z.B. Hautreaktionen auf andere Arzneimittel, Asthma, Heuschnupfen), chronischen Schleimhautschwellungen oder chronischen, die Atemwege verengenden Atemwegserkrankungen.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von Dolormin GS muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Naproxen, der Wirkstoff von Dolormin GS, kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Blutgerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Gabe von Dolormin GS ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei Einnahme von Dolormin GS vor operativen Eingriffen ist der Arzt oder Zahnarzt zu befragen bzw. zu informieren.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie nach der Einnahme von Dolormin GS

häufig unter Kopfschmerzen leiden!

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Dolormin GS gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln (NSAR), die die Fruchtbarkeit von Frauen beeinträchtigen können. Diese Wirkung ist nach Absetzen des Arzneimittels reversibel (umkehrbar).

Bei gleichzeitiger Anwendung von mehr als 15 mg Methotrexat pro Woche sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Kinder

Bitte beachten Sie die Hinweise unter Abschnitt 2: „Dolormin GS darf nicht eingenommen werden“.

Einnahme von Dolormin GS zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Die gleichzeitige Anwendung von Dolormin GS und Digoxin (Mittel zur Stärkung der Herzkraft), Phenytoin (Mittel zur Behandlung von Krampfanfällen) oder Lithium (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Erkrankungen) kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel, der Serum-Digoxin- und der Serum-Phenytoin-Spiegel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 5 [-7] Tage) in der Regel nicht erforderlich.

Dolormin GS kann die Wirkung von entwässernden und blutdrucksenkenden Arzneimitteln (Diuretika und Antihypertensiva) abschwächen.

Dolormin GS kann die Wirkung von ACE-Hemmern (Mittel zur Behandlung von Herzschwäche und Bluthochdruck) abschwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann weiterhin das Risiko für das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung erhöht sein.

Die gleichzeitige Gabe von Dolormin GS und kaliumsparenden Entwässerungsmitteln (bestimmte Diuretika) kann zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels im Blut führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Dolormin GS mit anderen entzündungs- und schmerzhemmenden Mitteln aus der Gruppe der NSAR oder mit Glukokortikoiden erhöht das Risiko für Magen-Darm-Geschwüre oder Blutungen.

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und bestimmte Antidepressiva (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer/SSRI) können das Risiko für Magen-Darm-Blutungen erhöhen.

Die Gabe von Dolormin GS innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat (Mittel zur Behandlung von Krebserkrankungen bzw. von bestimmten rheumatischen Erkrankungen) kann zu einer erhöhten Blutkonzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner unerwünschten Wirkungen führen.

Bestimmte NSAR wie Naproxen können die nierenschädigende Wirkung von Ciclosporin (Mittel, das zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen, aber auch in der Rheumabehandlung eingesetzt wird) verstärken.

NSAR können die Wirkung von blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln wie Warfarin verstärken. Lassen Sie die Blutgerinnung kontrollieren.

Sonstige mögliche Wechselwirkungen:

- Zidovudin: Erhöhtes Risiko für Gelenk- und Blutergüsse bei HIV positiven Blutern.
- Probenecid und Sulfinpyrazon (Mittel zur Behandlung der Gicht): Ausscheidung von Naproxen verzögert.
- Sulfonylharnstoffe (Mittel zur Senkung des Blutzuckers): Lassen Sie bei gleichzeitiger Behandlung zur Sicherheit die Blutzuckerwerte kontrollieren.

Einnahme von Dolormin GS zusammen mit Nahrungsmitteln und Alkohol

Während der Anwendung von Dolormin GS sollten Sie möglichst keinen Alkohol trinken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Wird während der Anwendung von Dolormin GS eine Schwangerschaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Sie dürfen Naproxen im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden. Im letzten Drittel der Schwangerschaft darf Dolormin GS wegen eines erhöhten Risikos von Komplikationen für Mutter und Kind nicht angewendet werden.

Stillzeit

Der Wirkstoff Naproxen und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine Anwendung von Dolormin GS während der Stillzeit sollte vorsichtshalber vermieden werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei kurzfristiger Einnahme der für Dolormin GS empfohlenen Dosen ist keine Beeinträchtigung zu erwarten.

Da bei der Anwendung von Dolormin GS in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell und gezielt genug reagieren. Fahren Sie in diesem Fall nicht Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt!

Dolormin GS enthält Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Dolormin GS daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Dolormin GS einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt

| Alter: | Erstdosis: | Weitere Einzeldosis: | Maximale Tagesdosis: |
|---|--|---|--|
| Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren | 2 Tabletten (entsprechend 500 mg Naproxen) | 1 (-2) Tabletten (entsprechend 250 mg bis zu 500 mg Naproxen) | bis zu 3 Tabletten (entsprechend bis zu 750 mg Naproxen) |

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten nicht mehr als 2 Tabletten pro Tag, verteilt auf 2 Einzeldosen, einnehmen.

Art der Anwendung

Nehmen Sie die Tabletten bitte unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) möglichst vor dem Essen ein. Dies fördert den Wirkungseintritt.

Für Patienten, die einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Dolormin GS während der Mahlzeiten einzunehmen.

Die Dosierung richtet sich nach der Stärke und nach möglichen tageszeitlichen Schwankungen Ihrer Schmerzen. In Abhängigkeit hiervon ergeben sich folgende Behandlungsmöglichkeiten für Sie:

| Ihre Schmerzen sind: | Tagesdosis: | Einnahme: | |
|----------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
| | | Morgens | Abends |
| ohne tageszeitliche Schwankungen | 500 mg Naproxen | 1 Tablette (250 mg) | 1 Tablette (250 mg) |
| in der Nacht stärker | 750 mg Naproxen | 1 Tablette (250 mg) | 2 Tabletten (500 mg) |
| am Tage stärker | 750 mg Naproxen | 2 Tabletten (500 mg) | 1 Tablette (250 mg) |

Dauer der Anwendung

Nehmen Sie Dolormin GS ohne ärztlichen Rat nicht länger als 5 (-7) Tage ein. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Dolormin GS zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Dolormin GS eingenommen haben, als Sie sollten

Als Symptome einer Überdosierung können Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ferner kann es auch zu Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Sehstörungen und Augenzittern, Ohrensausen, sowie selten zu Blutdruckabfall und Bewusstlosigkeit kommen.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Dolormin GS benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie das Gefühl haben, keine ausreichende Schmerzlinderung zu spüren, dann erhöhen Sie nicht selbstständig die Dosierung, sondern sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Dolormin GS vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Naproxen, auch solche unter hochdosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten.

Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 750 mg Naproxen für orale Darreichungsformen (= 3 Tabletten Dolormin GS).

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und von Patient zu Patient unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Magen-/Zwölffingerdarm-Geschwüre (peptische Ulcera), Perforationen (Durchbrüche) oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 2). Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Bluterbrechen, ulcerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 2) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde eine Magenschleimhautentzündung beobachtet.

Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und von der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Arzneimittel wie Dolormin GS sind möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für Herzinfälle („Herzinfarkt“) oder Schlaganfälle verbunden.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen, Schwindel.
- Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Sodbrennen, Magenschmerzen, Blähungen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Sehstörungen. In diesem Fall ist umgehend der Arzt zu informieren und Dolormin GS darf nicht mehr eingenommen werden.
- Völlegefühl, Verstopfung (Obstipation), Durchfall (Diarrhö); Geschwüre des Magen-Darmtraktes (gastrointestinale Ulcera), unter Umständen mit Blutungen, Erbrechen von Blut (Hämatemesis), blutigem Stuhl (Meläna) und Durchbruch.
- Verminderung der Harnausscheidung; Wasseransammlung im Körper (Ausbildung von Ödemen, z.B. periphere Ödeme), besonders bei Patienten mit Hypertonie oder Niereninsuffizienz.
- Juckreiz

- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen, Hautjucken und Hautblutungen.

In diesem Fall ist umgehend der Arzt zu informieren, und Dolormin GS darf nicht mehr eingenommen werden.

- Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, Müdigkeit.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Erbrechen, Mundschleimhautentzündungen (Stomatitis).
- Lichtüberempfindlichkeit der Haut (Photodermatitis).
- Leberfunktionsstörungen.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Hörstörungen, Ohrgeräusche (Tinnitus).
- Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz).
- Störungen der Blutbildung: Leukopenie (Verminderung der weißen Blutkörperchen), Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen), Panzytopenie (Verminderung der Blutzellen aller Systeme), Agranulozytose (Verminderung der Granulozyten). Erste Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen. Jegliche Selbstbehandlung mit schmerz- oder fiebersenkenden Arzneimitteln sollte unterbleiben. Blutarmut durch beschleunigten Abbau der roten Blutkörperchen (hämolytische Anämie).
- Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

- Schädigung der Speiseröhrenschleimhaut; Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende Colitiden oder Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa).
- Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl und/oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, so müssen Sie Dolormin GS absetzen und sofort den Arzt informieren.

- Nierengewebschädigung (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie; erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut (Hyperurikämie); akutes Nierenversagen, nephrotisches Syndrom (Wasseransammlung im Körper und starke Eiweißausscheidung im Harn), interstitielle Nephritis (entzündliche Nierenerkrankung), Verminderung der Harnausscheidung, Ansammlung

von Wasser im Körper (Ödeme) sowie allgemeines Unwohlsein können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein. Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so müssen Sie Dolormin GS absetzen und sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen.

- Alopezie (Haarausfall, meist reversibel); Pseudoporphyrie (verstärkte Verletzlichkeit der Haut mit Blasen nach Verletzung); schwere (bullöse) Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse/Lyell-Syndrom); schwere Hautreaktionen wie z. B. Erythema exsudativum multiforme.

- wurde unter der Anwendung von Naproxen die Symptomatik einer Hirnhautentzündung (aseptischen Meningitis) wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Bewusstseinsstrübung beobachtet. Ein erhöhtes Risiko scheint für Patienten zu bestehen, die bereits an bestimmten Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes, Mischkollagenosen) leiden.

- ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung bestimmter entzündungshemmender Arzneimittel (NSAR, zu diesen gehört auch Dolormin GS) eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Wenn während der Anwendung von Dolormin GS Zeichen einer Infektion (z.B. Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz, Fieber) neu auftreten oder sich verschlimmern, sollte daher unverzüglich der Arzt zu Rate gezogen werden.
- Bluthochdruck (Hypertonie).
- Asthmaanfälle (eventuell mit Blutdruckabfall); Bronchospasmen (Krampf der Bronchialmuskulatur); eosinophile Pneumonie (bestimmte Form der Lungenentzündung); schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Anzeichen hierfür können sein: Gesichts-, Zungen- und Kehlkopfödeme (mit Einengung der Luftwege), Atemnot, Tachykardie (Herzjagen), Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendungen auftreten können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

- Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie

Die Nierenfunktion sollte bei längerer Anwendung regelmäßig kontrolliert werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dolormin GS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel / dem Blisterstreifen nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Die Entsorgung von Arzneimitteln sollte gemäß den jeweiligen regionalen Vorgaben erfolgen. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr anwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dolormin GS enthält

1 Tablette enthält 250 mg Naproxen

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Povidon (K 30), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Wie Dolormin GS aussieht und Inhalt der Packung

Dolormin GS sind runde, weiße Tabletten mit Einkerbung auf einer Seite.

Dolormin GS sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 20 und 30 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Johnson & Johnson GmbH
Johnson & Johnson Platz 2
41470 Neuss
Tel.: 00800 260 260 00 (kostenfrei)

Hersteller

Krewel Meuselbach GmbH
Krewelstraße 2
53783 Eitorf

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im September 2015.

Weitere Angaben

Arthrose (= Gelenkverschleiß) ist ein natürlicher, die Gelenke betreffender Prozess, der durch „Abnutzung“ oder Schädigung des Knorpels im Gelenk entsteht. Das häufigste und wichtigste Krankheitszeichen bei Arthrose ist der Schmerz. Andere Zeichen sind: Gelenksteifigkeit und Bewegungseinschränkung. Der Schmerz tritt häufig erstmals bei verstärkter oder ungewohnter Belastung auf. Typisch für die Arthrose ist ein Wechsel von schmerzhaften und schmerzarmen Phasen.

Wenn bei Ihnen ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellungen der Gelenke auftreten, sollten Sie diese durch Ihren Arzt untersuchen lassen und die Behandlung mit diesem abstimmen (siehe auch „Was müssen Sie vor der Einnahme von Dolormin GS beachten“).

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Dolormin® für Frauen

Dolormin für Frauen bei Menstruationsbeschwerden mit Naproxen*

250 mg Tabletten

Zur Anwendung bei Mädchen ab 12 Jahren und Frauen
Naproxen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungs-
beilage beschrieben bzw. genau nach Anweisung Ihres Arztes oder
Apothekers.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später
nochmals lesen.
- Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen
Rat benötigen.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt
oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser
Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Wenn Sie sich nach 4 Tagen nicht besser oder gar schlechter fühlen,
wenden Sie sich an Ihren Arzt.

*im folgenden abgekürzt als Dolormin für Frauen

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dolormin für Frauen und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Dolormin für Frauen beachten?
3. Wie ist Dolormin für Frauen einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dolormin für Frauen aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dolormin für Frauen und wofür wird es angewendet?

Dolormin für Frauen ist ein schmerzstillendes und entzündungshemmendes
Arzneimittel (nicht-steroidales Antiphlogistikum/Analgetikum).

Dolormin für Frauen wird angewendet bei

- schmerzhaften Beschwerden während der Regelblutung.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Dolormin für Frauen beachten?

Dolormin für Frauen darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Naproxen oder einen der in Abschnitt 6.
genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie in der Vergangenheit mit Asthmaanfällen, Nasenschleimhaut-
schwellungen oder Hautreaktionen auf die Einnahme von Acetylsalicyl-
säure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern reagiert
haben,
- bei ungeklärten Blutbildungsstörungen,
- bei bestehenden oder in der Vergangenheit aufgetretenen Magen-Darm-
Geschwüren (peptischen Ulcera) oder Blutungen,
- bei Magen-Darm-Blutung oder -Durchbruch (Perforation) in der
Vorgeschichte im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit
nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR),
- bei Hirnblutungen (zerebrovaskulären Blutungen) oder anderen aktiven
Blutungen,
- wenn Sie unter schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leiden,
- bei schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz),
- in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft,

- von Kindern unter 12 Jahren, da diese Dosisstärke aufgrund des Wirkstoff-
gehaltes in der Regel nicht geeignet ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Dolormin für
Frauen einnehmen.

Sicherheit im Magen-Darm-Trakt

Eine gleichzeitige Anwendung von Dolormin für Frauen mit anderen NSAR,
einschließlich so genannten COX-2-Hemmern (Cyclooxygenase-2-Hemmern),
sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame
Dosis über den kürzesten für die Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum
angewendet wird.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten treten häufiger Nebenwirkungen nach Anwendung
von NSAR auf, insbesondere Blutungen und Durchbrüche im Magen-
und Darmbereich, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können. Daher
ist bei älteren Patienten eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung
erforderlich.

Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Geschwüre und Durchbrüche
(Perforationen):

Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Geschwüre und Perforationen, auch mit
tödlichem Ausgang, wurden während der Behandlung mit allen NSAR berich-
tet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende
Ereignisse im Magen-Darm-Trakt in der Vorgeschichte zu jedem Zeitpunkt der
Therapie auf.

Das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen, Geschwüren
und Durchbrüchen ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit
Geschwüren in der Vorgeschichte, insbesondere mit den Komplikationen
Blutung oder Durchbruch (siehe Abschnitt 2: „Dolormin für Frauen darf nicht
eingenommen werden“) und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten
die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.
Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit

niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das
Risiko für Magen-Darm-Erkrankungen erhöhen können, benötigen, sollte eine
Kombinationstherapie mit magenschleimhautschützenden Arzneimitteln (z. B.
Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden.

Wenn Sie, insbesondere in höherem Alter, eine Vorgeschichte von Nebenwir-
kungen am Magen-Darm-Trakt aufweisen, sollten Sie jegliche ungewöhnliche
Symptome im Bauchraum (vor allem Magen-Darm-Blutungen) insbesondere
am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das
Risiko für Geschwüre oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Korti-
kosteroide, blutgerinnungshemmende Medikamente wie Warfarin, selektive
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die unter anderem zur Behandlung von
depressiven Verstimmungen eingesetzt werden, oder Thrombozytenaggrega-
tionshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 2: „Einnahme von Dolormin für Frauen
zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn es bei Ihnen während der Behandlung mit Dolormin für Frauen zu
Magen-Darm-Blutungen oder Geschwüren kommt, ist die Behandlung abzu-
setzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der
Vorgeschichte (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet
werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4).

Wirkungen am Herz-Kreislauf-System

Arzneimittel wie Dolormin für Frauen sind möglicherweise mit einem ge-
ringfügig erhöhten Risiko für Herzinfälle („Herzinfarkt“) oder Schlaganfälle
verbunden. Jedwedes Risiko ist wahrscheinlicher mit hohen Dosen und länger
dauernder Behandlung. Überschreiten Sie nicht die empfohlene Dosis oder
Behandlungsdauer (maximal 4 Tage)!

Wenn Sie Herzprobleme oder einen vorangegangenen Schlaganfall haben
oder denken, dass Sie ein Risiko für diese Erkrankungen aufweisen könnten
(z.B. wenn Sie hohen Blutdruck, Diabetes oder hohe Cholesterinwerte haben
oder Raucher sind), sollten Sie Ihre Behandlung mit Ihrem Arzt oder Apothe-
ker besprechen.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktio-
nen mit Rötung und Blasenbildung, einige mit tödlichem Ausgang, berichtet
(exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale
Nekrolyse/Lyell-Syndrom; siehe Abschnitt 4). Das höchste Risiko für derartige
Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen
in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim
ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautdefekten oder sonstigen
Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Dolormin für Frauen
abgesetzt und umgehend der Arzt konsultiert werden.

Sonstige Hinweise

Dolormin für Frauen sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-
Verhältnisses angewendet werden:

- bei bestimmten angeborenen Blutbildungsstörungen
(z.B. akute intermittierende Porphyrrie);
- bei bestimmten Autoimmunerkrankungen
(systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenose);

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- bei Allergien (z.B. Hautreaktionen auf andere Arzneimittel, Asthma,
Heuschnupfen), chronischen Schleimhautschwellungen oder chronischen,
die Atemwege verengenden Atemwegserkrankungen.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylak-
tischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer
schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von Dolormin für
Frauen muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entspre-
chende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige
Personen eingeleitet werden.

Naproxen, der Wirkstoff von Dolormin für Frauen, kann vorübergehend die
Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit
Blutgerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Gabe von Dolormin für Frauen ist eine regelmäßige
Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes
erforderlich.

Bei Einnahme von Dolormin für Frauen vor operativen Eingriffen ist der Arzt
oder Zahnarzt zu befragen bzw. zu informieren.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen
auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden
dürfen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie nach der Einnahme von
Dolormin für Frauen häufig unter Kopfschmerzen leiden!

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerz-
mitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe,
zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens
(Analgetika-Nephropathie) führen.

Dolormin für Frauen gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln (NSAR), die
die Fruchtbarkeit von Frauen beeinträchtigen können. Diese Wirkung ist nach
Absetzen des Arzneimittels reversibel (umkehrbar).

Bei gleichzeitiger Anwendung von mehr als 15 mg Methotrexat pro Woche
sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Kinder

Bitte beachten Sie die Hinweise unter Abschnitt 2: „Dolormin für Frauen darf
nicht eingenommen werden“.

Einnahme von Dolormin für Frauen zusammen mit anderen Arz- neimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel
einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / ange-
wendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzu-
wenden.

Die gleichzeitige Anwendung von Dolormin für Frauen und Digoxin (Mittel
zur Stärkung der Herzkraft), Phenytoin (Mittel zur Behandlung von Krampfan-
fällen) oder Lithium (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Erkrankungen)
kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle
der Serum-Lithium-Spiegel, der Serum-Digoxin- und der Serum-Phenytoin-

Spiegel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung (maximal über 4 Tage) in
der Regel nicht erforderlich.

Dolormin für Frauen kann die Wirkung von entwässernden und blutdruck-
senkenden Arzneimitteln (Diuretika und Antihypertensiva) abschwächen.

Dolormin für Frauen kann die Wirkung von ACE-Hemmern (Mittel zur
Behandlung von Herzschwäche und Bluthochdruck) abschwächen. Bei gleich-
zeitiger Anwendung kann weiterhin das Risiko für das Auftreten einer Nieren-
funktionsstörung erhöht sein.

Die gleichzeitige Gabe von Dolormin für Frauen und kaliumsparenden
Ertwässerungsmitteln (bestimmte Diuretika) kann zu einer Erhöhung des
Kaliumspiegels im Blut führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Dolormin für Frauen mit anderen
entzündungs- und schmerzhemmenden Mitteln aus der Gruppe der NSAR
oder mit Glukokortikoiden erhöht das Risiko für Magen-Darm-Geschwüre
oder Blutungen.

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und bestimmte
Antidepressiva (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer/SSRI) können
das Risiko für Magen-Darm-Blutungen erhöhen.

Die Gabe von Dolormin für Frauen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach
Gabe von Methotrexat (Mittel zur Behandlung von Krebserkrankungen bzw.
von bestimmten rheumatischen Erkrankungen) kann zu einer erhöhten Blut-
konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner unerwünschten
Wirkungen führen.

Bestimmte NSAR wie Naproxen können die nierenschädigende Wirkung von
Ciclosporin (Mittel, das zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen, aber
auch in der Rheumabehandlung eingesetzt wird) verstärken.

NSAR können die Wirkung von blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln wie
Warfarin verstärken. Lassen Sie die Blutgerinnung kontrollieren.

Sonstige mögliche Wechselwirkungen:

- Zidovudin: Erhöhtes Risiko für Gelenk- und Blutergüsse bei HIV
positiven Blutern.

- Probenecid und Sulfinpyrazon (Mittel zur Behandlung der Gicht):
Ausscheidung von Naproxen verzögert.
- Sulfonylharnstoffe (Mittel zur Senkung des Blutzuckers): Lassen Sie bei
gleichzeitiger Behandlung zur Sicherheit die Blutzuckerwerte kontrollieren.

Einnahme von Dolormin für Frauen zusammen mit Nahrungs- mitteln und Alkohol

Während der Anwendung von Dolormin für Frauen sollten Sie möglichst
keinen Alkohol trinken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger
zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der
Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Wird während der Anwendung von Dolormin für Frauen eine Schwanger-
schaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Sie dürfen Naproxen
im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel nur nach Rücksprache mit
Ihrem Arzt anwenden. Im letzten Drittel der Schwangerschaft darf Dolormin
für Frauen wegen eines erhöhten Risikos von Komplikationen für Mutter und
Kind nicht angewendet werden.

Stillzeit

Der Wirkstoff Naproxen und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen
in die Muttermilch über. Eine Anwendung von Dolormin für Frauen während
der Stillzeit sollte vorsichtshalber vermieden werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei kurzfristiger Einnahme der für Dolormin für Frauen empfohlenen Dosen
ist keine Beeinträchtigung zu erwarten.

Da bei der Anwendung von Dolormin für Frauen in höherer Dosierung
zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten kön-
nen, kann im Einzelfall das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit
zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen
beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken
mit Alkohol. Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht

mehr schnell und gezielt genug reagieren. Fahren Sie in diesem Fall nicht Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt!

Dolormin für Frauen enthält Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Dolormin für Frauen daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Dolormin für Frauen einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt

| Alter: | Erstdosis: | Weitere Einzeldosis: | Maximale Tagesdosis: |
|---------------------------------|--|---|--|
| Mädchen ab 12 Jahren und Frauen | 2 Tabletten (entsprechend 500 mg Naproxen) | 1 Tablette (entsprechend 250 mg Naproxen) | bis zu 3 Tabletten (entsprechend bis zu 750 mg Naproxen) |

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten nicht mehr als 2 Tabletten pro Tag, verteilt auf 2 Einzeldosen, einnehmen.

Art der Anwendung

Nehmen Sie die Tabletten bitte unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) möglichst vor dem Essen ein. Dies fördert den Wirkungseintritt.

Für Patienten, die einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Dolormin für Frauen während der Mahlzeiten einzunehmen.

Dauer der Anwendung

Nehmen Sie Dolormin für Frauen ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4 Tage ein.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem jeweiligen Beschwerdebild.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Dolormin für Frauen zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Dolormin für Frauen eingenommen haben, als Sie sollten

Als Symptome einer Überdosierung können Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ferner kann es auch zu Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Sehstörungen und Augenzittern, Ohrensausen sowie selten zu Blutdruckabfall und Bewusstlosigkeit kommen.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Dolormin für Frauen benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie das Gefühl haben, keine ausreichende Schmerzlinderung zu spüren, dann erhöhen Sie nicht selbstständig die Dosierung, sondern sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Dolormin für Frauen vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Naproxen, auch solche unter hochdosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen,

beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 750 mg Naproxen für orale Darreichungsformen (= 3 Tabletten Dolormin für Frauen).

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und von Patient zu Patient unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Magen-/Zwölffingerdarm-Geschwüre (peptische Ulcera), Perforationen (Durchbrüche) oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 2). Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Bluterbrechen, ulcerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 2) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde eine Magenschleimhautentzündung beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Arzneimittel wie Dolormin für Frauen sind möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für Herzinfälle („Herzinfarkt“) oder Schlaganfälle verbunden.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen, Schwindel.
- Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Sodbrennen, Magenschmerzen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Sehstörungen. In diesem Fall ist umgehend der Arzt zu informieren und Dolormin für Frauen darf nicht mehr eingenommen werden.
- Völlegefühl, Verstopfung (Obstipation), Durchfall (Diarrhö); Geschwüre des Magen-Darmtraktes (gastrointestinale Ulcera), unter Umständen mit Blutungen, Erbrechen von Blut (Hämatemesis), blutigem Stuhl (Meläna) und Durchbruch.

- Verminderung der Harnausscheidung. Wasseransammlung im Körper (Ausbildung von Ödemen, z.B. periphere Ödeme), besonders bei Patienten mit Hypertonie oder Niereninsuffizienz.

- Juckreiz.
- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen, Hautjucken und Hautblutungen. In diesem Fall ist umgehend der Arzt zu informieren, und Dolormin für Frauen darf nicht mehr eingenommen/angewendet werden.
- Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, Müdigkeit.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Erbrechen, Mundschleimhautentzündungen (Stomatitis).
- Lichtüberempfindlichkeit der Haut (Photodermatitis).
- Leberfunktionsstörungen.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Hörstörungen, Ohrgeräusche (Tinnitus).
- Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz).
- Störungen der Blutbildung: Leukopenie (Verminderung der weißen Blutkörperchen), Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen), Panzytopenie (Verminderung der Blutzellen aller Systeme), Agranulozytose (Verminderung der Granulozyten). Erste Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen. Jegliche Selbstbehandlung mit schmerz- oder fiebersenkenden Arzneimitteln sollte unterbleiben. Blutarmut durch beschleunigten Abbau der roten Blutkörperchen (hämolytische Anämie).

Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden:

- Schädigung der Speiseröhrenschleimhaut; Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende Colitiden oder Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa). Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl und/oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, so müssen Sie Dolormin für Frauen absetzen und sofort den Arzt informieren.
- Nierengewebschädigung (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie; erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut (Hyperurikämie); akutes

Nierenversagen, nephrotisches Syndrom (Wasseransammlung im Körper und starke Eiweißausscheidung im Harn), interstitielle Nephritis (entzündliche Nierenerkrankung).

Verminderung der Harnausscheidung, Ansammlung von Wasser im Körper (Ödeme) sowie allgemeines Unwohlsein können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein. Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so müssen Sie Dolormin für Frauen absetzen und sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen.

- Alopezie (Haarausfall, meist reversibel), Pseudoporphyrie (verstärkte Verletzlichkeit der Haut mit Blasen nach Verletzung), schwere (bullöse) Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse/Lyell-Syndrom), schwere Hautreaktionen wie z. B. Erythema exsudativum multiforme.

- unter Anwendung von Naproxen wurde die Symptomatik einer Hirnhautentzündung (aseptischen Meningitis) wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Bewusstseinstörung beobachtet. Ein erhöhtes Risiko scheint für Patienten zu bestehen, die bereits an bestimmten Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematoses, Mischkollagenosen) leiden.

- im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung bestimmter entzündungshemmender Arzneimittel (NSAR, zu diesen gehört auch Dolormin für Frauen) ist eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden.

- Wenn während der Anwendung von Dolormin für Frauen Zeichen einer Infektion (z.B. Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz, Fieber) neu auftreten oder sich verschlimmern, sollte daher unverzüglich der Arzt zu Rate gezogen werden.

- Bluthochdruck (Hypertonie).

- Asthmaanfälle (eventuell mit Blutdruckabfall); Bronchospasmen (Krampf der Bronchialmuskulatur); eosinophile Pneumonie (bestimmte Form der Lungenentzündung); schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen.

Anzeichen hierfür können sein: Gesicht-, Zungen- und Kehlkopfödeme

(mit Einengung der Luftwege), Atemnot, Tachykardie (Herzjagen), Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock. Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendungen auftreten können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

- Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie.

Die Nierenfunktion sollte bei längerer Anwendung regelmäßig kontrolliert werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dolormin für Frauen aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel / dem Blisterstreifen nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Die Entsorgung von Arzneimitteln sollte gemäß den jeweiligen regionalen Vorgaben erfolgen. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr anwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dolormin für Frauen enthält

1 Tablette enthält 250 mg Naproxen

Die sonstigen Bestandteile sind:

Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Povidon (K 30), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Chinolingelb (E 104).

Wie Dolormin für Frauen aussieht und Inhalt der Packung

Dolormin für Frauen sind runde, hellgelbe Tabletten mit Einkerbung auf einer Seite.

Dolormin für Frauen sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 20 und 30 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Johnson & Johnson GmbH

Johnson & Johnson Platz 2

41470 Neuss

Tel.: 00800 260 260 00 (kostenfrei)

Hersteller

Krewel Meuselbach GmbH

Krewelstraße 2

53783 Eitorf

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im September 2015.

Weitere Angaben

Wenn bei Ihnen schmerzhafte Beschwerden während der normalen Regelblutung (sogenannte primäre Dysmenorrhö)

- neu aufgetreten sind,
- deutlich stärker geworden sind,
- sich das Beschwerdebild deutlich geändert hat oder
- schmerzhafte Beschwerden außerhalb der normalen Regelblutung aufgetreten sind,

sollten Sie Ihren (Frauen-)Arzt befragen bzw. aufsuchen, bevor Sie Dolormin für Frauen einnehmen.

Wenn bei Ihnen nach Einlage einer Spirale (Intrauterinpeppar) schmerzhafte Beschwerden während der Regelblutung erstmals oder verstärkt aufgetreten sind, sollten Sie Ihren (Frauen-)Arzt befragen bzw. aufsuchen.



Actual Size 100%

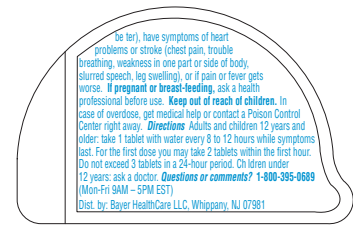
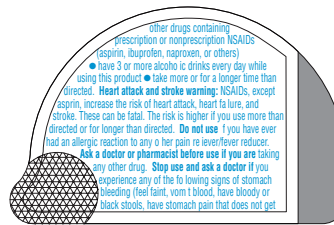
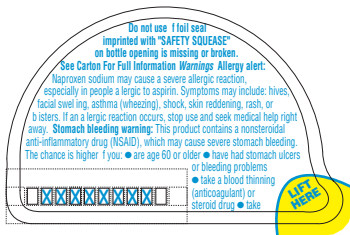
MODIFIED DFL

(b) (4)

| CATEGORY | PRIMARY PACKAGING REQUIRED | SECONDARY PACKAGING REQUIRED | ACTUAL SIZE IN FILE |
|----------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------|
| Drug Facts Title: | N/A | >7.0 pt | 7.1 pt |
| Drug Facts | N/A | 7 pt | 7 pt |
| (continued): | N/A | 7 pt | 7 pt |
| Headings: | N/A | 7 pt | 7 pt |
| Subheadings: | N/A | 6 pt | 6 pt |
| Text: | N/A | 6 pt | 6 pt |
| Bullets: | N/A | 5 pt (no larger) | 5 pt |
| Leading: | N/A | +0.5 pt | 6 pt |
| Characters Per Inch: | N/A 87 | No more than 39 | ≤ 39 |

(b) (4)





Actual Size 100%

(b) (4)

| CATEGORY | PRIMARY PACKAGING REQUIRED | SECONDARY PACKAGING REQUIRED | ACTUAL SIZE IN FILE |
|----------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------|
| Drug Facts Title: | N/A | >8.0 pt | - |
| Drug Facts | N/A | 8 pt | - |
| (continued): | N/A | 8 pt | - |
| Headings: | N/A | 8 pt | 4.5 pt |
| Subheadings: | N/A | 6 pt | 4.5 pt |
| Text: | N/A | 6 pt | 4.5 pt |
| Bullets: | N/A | 5 pt (no larger) | 4 pt |
| Leading: | N/A | +0.5 pt | 4.75 pt |
| Characters Per Inch: | N/A | No more than 39 | >39 |

Actual Size 100%

| CATEGORY | PRIMARY PACKAGING REQUIRED | SECONDARY PACKAGING REQUIRED | ACTUAL SIZE IN FILE |
|----------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------|
| Drug Facts Title: | N/A | >8.0 pt | 8,1 pt |
| Drug Facts | N/A | 8 pt | 8 pt |
| (continued): | N/A | 8 pt | 8 pt |
| Headings: | N/A | 8 pt | 8 pt |
| Subheadings: | N/A | 6 pt | 6 pt |
| Text: | N/A | 6 pt | 6 pt |
| Bullets: | N/A | 5 pt (no larger) | 5 pt |
| Leading: | N/A | +0.5 pt | 6-6.5 pt |
| Characters Per Inch: | N/A | No more than 39 | ≤ 39 |

ALL DAY STRONG®

ALEVE®

BACK & MUSCLE PAIN

naproxen sodium tablets, 220 mg (NSAID)
Pain reliever/fever reducer

for temporary relief of minor back and muscle aches and pains

STRENGTH TO LAST 12 HOURS **50 TABLETS**

Drug Facts (continued)

Questions or comments? 1-800-385-0889
(Mon-Fri 9AM - 5PM EST)



3 25866 10503 5

Drug Facts (continued)

● have 3 or more alcoholic drinks every day while using this product

● take more or for a longer time than directed

● heart attack and stroke warning: NSAIDs, except aspirin, increase the risk of heart attack, heart failure, and stroke. These can be fatal. The risk is higher if you use more than directed or for longer than directed.

Do not use

● if you have ever had an allergic reaction to any other pain reliever/fever reducer

● right before or after heart surgery

Ask a doctor before use if

● the stomach bleeding warning applies to you

● you have a history of stomach problems, such as heartburn

● you have high blood pressure, heart disease, liver cirrhosis, kidney disease, asthma, or had a stroke

● you are taking a diuretic

● you have problems or serious side effects from taking pain relievers or fever reducers

Ask a doctor or pharmacist before use if you are

● under a doctor's care for any serious condition

● taking any other drug

When using this product

● take with food or milk if stomach upset occurs

Stop use and ask a doctor if

● you experience any of the following signs of stomach bleeding:

- feel faint
- vomit blood
- have bloody or black stools
- have stomach pain that does not get better
- you have symptoms of heart problems or stroke:

 - chest pain
 - trouble breathing
 - weakness in one part or side of body
 - slurred speech
 - leg swelling

● pain gets worse or lasts more than 10 days

● fever gets worse or lasts more than 3 days

● you have difficulty swallowing

● it feels like the pill is stuck in your throat

● redness or swelling is present in the painful area

● any new symptoms appear

Drug Facts (continued)

Directions

● do not take more than directed

● the smallest effective dose should be used

● drink a full glass of water with each dose

Adults and children 12 years and older

- take 1 tablet every 8 to 12 hours while symptoms last
- for the first dose you may take 2 tablets within the first hour
- do not exceed 2 tablets in any 8- to 12-hour period
- do not exceed 3 tablets in a 24-hour period
- ask a doctor

Children under 12 years

● ask a doctor

Other Information

● each tablet contains: sodium 20 mg

● store at 20-25°C (68-77°F). Avoid high humidity and excessive heat above 40°C (104°F).

Inactive ingredients FD-C blue #2 lake, hypromellose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, povidone, talc, titanium dioxide

Do not use if carton is open or if foil seal imprinted with "SAFETY SQUEEZE" on bottle opening is missing or broken.

Dist. by: Safety Squeeze, a registered trademark of The Procter & Gamble Company. Used with permission.

Bayer, the Bayer Cross, Aleve and All Day Strong are registered trademarks of Bayer.

Lot Exp

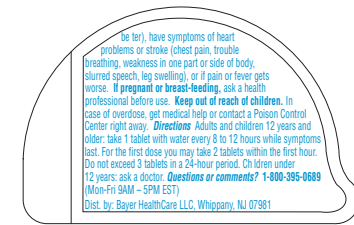
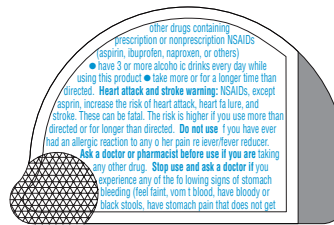
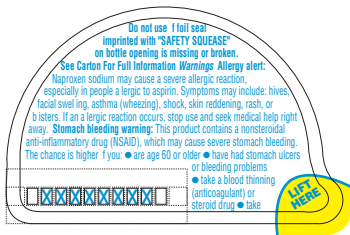
Bayer
Made in



XXXXXX

(b) (4)





Actual Size 100%

(b) (4)

| CATEGORY | PRIMARY PACKAGING REQUIRED | SECONDARY PACKAGING REQUIRED | ACTUAL SIZE IN FILE |
|----------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------|
| Drug Facts Title: | N/A | >8.0 pt | - |
| Drug Facts | N/A | 8 pt | - |
| (continued): | N/A | 8 pt | - |
| Headings: | N/A | 8 pt | 4.5 pt |
| Subheadings: | N/A | 6 pt | 4.5 pt |
| Text: | N/A | 6 pt | 4.5 pt |
| Bullets: | N/A | 5 pt (no larger) | 4 pt |
| Leading: | N/A | +0.5 pt | 4.75 pt |
| Characters Per Inch: | N/A | No more than 39 | >39 |



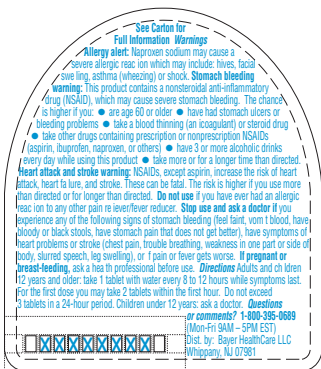
Actual Size 100%

(b) (4)

| CATEGORY | PRIMARY PACKAGING REQUIRED | SECONDARY PACKAGING REQUIRED | ACTUAL SIZE IN FILE |
|----------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------|
| Drug Facts Title: | N/A | >8.0 pt | 8.1 pt |
| Drug Facts | N/A | 8 pt | 8 pt |
| (continued): | N/A | 8 pt | 8 pt |
| Headings: | N/A | 8 pt | 8 pt |
| Subheadings: | N/A | 6 pt | 6 pt |
| Text: | N/A | 6 pt | 6 pt |
| Bullets: | N/A | 5 pt (no larger) | 5 pt |
| Leading: | N/A | +0.5 pt | 6.5-6.9 pt |
| Characters Per Inch: | N/A | No more than 39 | ≤ 39 |

(b) (4)





Actual Size 100%

(b) (4)

| CATEGORY | PRIMARY PACKAGING REQUIRED | SECONDARY PACKAGING REQUIRED | ACTUAL SIZE IN FILE |
|----------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------|
| Drug Facts Title: | N/A | >8.0 pt | - |
| Drug Facts | N/A | 8 pt | - |
| (continued): | N/A | 8 pt | - |
| Headings: | N/A | 8 pt | 4.5 pt |
| Subheadings: | N/A | 6 pt | 4.5 pt |
| Text: | N/A | 6 pt | 4.5 pt |
| Bullets: | N/A | 5 pt (no larger) | 4.5 pt |
| Leading: | N/A | +0.5 pt | 5.0 pt |
| Characters Per Inch: | N/A | No more than 39 | >39 |

Reference ID: 4139605

This is a representation of an electronic record that was signed electronically and this page is the manifestation of the electronic signature.

/s/

KAREN M MAHONEY
08/22/2017

ALEVE / 米国

腰痛 & 筋肉痛

ナプロキセンナトリウム錠 220 mg (NSAID) 鎮痛/解熱

有効成分 (1錠中)

ナプロキセンナトリウム 220 mg (ナプロキセン 200mg) (NSAID)

* . 疼痛緩和剤/ 発熱抑制剤、*非ステロイド性抗炎症薬

効能

- ・軽度の一時的な痛み、下記による痛みの緩和
- ・腰痛 ・筋肉痛 ・関節炎の軽度の痛み ・月経中のけいれん ・頭痛 ・歯痛 ・風邪
- ・一時的に発熱をおさえる .

警告

●アレルギーの注意：

ナプロキセンナトリウムは、アレルギー反応を引き起こします。特に アスピリンアレルギーの人。症状：蕁麻疹、顔面腫脹、喘息（喘鳴）、ショック、皮膚発赤、発疹、水疱。もし、これらのアレルギー症状が出たら、服用をやめ、すぐに医師の診察を受けてください。

●胃出血の注意：

この製品 NSAID が含まれていますので、胃出血を起こすことがあります。次のような場合にはリスクが高まります。

- ・ 60 歳以上である
- ・ 胃に潰瘍または出血がある人
- ・ 抗凝固剤またはステロイド薬を服用している人
- ・ 処方箋または 非処方に関わらず NSAID（アスピリン、イブプロフェン、 ナプロキセンなど）を服用している人
- ・ 本剤を 1 日に 3 回服用する、又は、アルコールを毎日飲む人

●心臓発作および脳卒中の注意：アスピリンを除く NSAIDs は、心臓発作、心不全、脳卒中のリスクを高め、致命的になる可能性があります。

あなたが指示された以上の量を服用すると、リスクはさらに高くなります。

●服用しない事

これまでに他の解熱鎮痛剤を服用してアレルギー症状がでた人
心臓手術の直前または直後の人

●服用前に医師に相談すること

- ・胃の出血が疑われる場合
- ・胸焼けなど胃疾患の既往歴がある
- ・高血圧、心臓病、肝硬変、腎臓病、喘息、脳卒中の既往歴
- ・利尿剤を服用している方
- ・鎮痛剤と解熱剤を服用していることから、障害や深刻な副作用が起きる可能性があります。

●服用前に医師または薬剤師に相談すること

- ・どのような症状であれ医師の診断を受けている
- ・他の薬を服用している

●本剤を服用する場合、胃の調子が悪い時は、食物や牛乳と一緒に摂取してください

●使用をやめて医師に相談する事

- ・胃出血の兆候である次のような症状を感じたとき：気分が悪い、吐血、血便や黒い便がでる、胃の痛みが改善されない
- ・心臓の障害や脳卒中の症状：胸の痛み、呼吸困難、身体の部分的な衰弱、呂律が回らない、脚の腫れ
- ・痛みが悪化したり 10 日以上続く
- ・3 日以上高熱が続く
- ・嚥下困難、・痛みを伴う領域に赤みや腫れがある
- ・新しい症状が現れた場合

妊娠中または授乳中の場合は、服用前に医療専門家に相談してください。特に、妊娠期最後の3ヶ月間は、医師の許可が無い場合はナプロキセンナトリウムを服用してはいけません。胎児または妊娠中の合併症など問題を引き起こす可能性があります。

小児の手の届かない場所に保管

過剰摂取した場合、医療機関の助けを求めるか、毒コントロールセンターに連絡してください。

用法用量

指示された服用量を越えないでください。

最小服用量は守ってください。

コップ一杯の水で服用してください。

成人と 12 歳以上：

- ・症状が持続する間 8～12 時間ごとに 1 錠を服用
- ・初回の服用では 2 錠を
- ・8 時間から 12 時間で 2 錠を越えてはならない
- ・24 時間以内に 3 錠を超えてはならない

12 歳未満：医師に相談する事

その他の情報

- ・各錠剤に以下が含まれています： ナトリウム 20mg
- ・保管方法 20～25℃で保管し、高湿度、高温（40℃）を避けて保管すること。

不活性成分

FD&C ブルー #2、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、ポリエチレン グリコール、ポビドン、タルク、二酸化チタン

問合せ先

1-800-395-0689

PRODUCT MONOGRAPH

ALEVE[®]

Naproxen Sodium Tablets USP
220 mg

ALEVE[®] Liquid Gels

Naproxen Sodium Capsules
220 mg

ALEVE[®] Back and Body Pain

Naproxen Sodium Capsules
220mg

Non-steroidal anti-inflammatory drug

Analgesic, Antipyretic

Bayer Inc. Consumer Care
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga, ON L4W 5R6

Date of Revision:
January 8th, 2015
Control No.: 179420

© 2015, Bayer Inc.

Table of Contents

| | |
|--|-----------|
| PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION | 3 |
| SUMMARY PRODUCT INFORMATION | 3 |
| INDICATIONS AND CLINICAL USE | 3 |
| CONTRAINDICATIONS | 4 |
| WARNINGS AND PRECAUTIONS | 4 |
| ADVERSE REACTIONS | 6 |
| DRUG INTERACTIONS | 10 |
| DOSAGE AND ADMINISTRATION | 11 |
| OVERDOSAGE | 12 |
| ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY | 12 |
| STORAGE AND STABILITY | 13 |
| SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS | 13 |
| DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING | 14 |
| PART II: SCIENTIFIC INFORMATION | 15 |
| PHARMACEUTICAL INFORMATION | 15 |
| CLINICAL TRIALS | 15 |
| DETAILED PHARMACOLOGY | 18 |
| MICROBIOLOGY | 18 |
| TOXICOLOGY | 18 |
| REFERENCES | 22 |
| PART III: CONSUMER INFORMATION | 32 |

ALEVE®
Naproxen Sodium Tablets

ALEVE® Liquid Gels
ALEVE® Back and Body Pain
Naproxen Sodium Capsules

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

| Route of Administration | Dosage Form / Strength | Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients |
|--------------------------------|-------------------------------------|--|
| Oral | Caplets, Capsules, Tablets 220mg | For a complete listing, see the Dosage Forms, Composition and Packaging section of the Product Monograph |

INDICATIONS AND CLINICAL USE

ALEVE®, ALEVE® Liquid Gels, and ALEVE® Back and Body Pain (naproxen sodium) are indicated for the reduction of fever and the treatment of pain:

- ALEVE® is clinically proven to relieve arthritis pain. ALEVE® relieves the daily pain and stiffness of arthritis. ALEVE® relieves morning stiffness and arthritis pain at rest, on passive motion, on weight bearing, pain experienced day or night due to arthritis
- ALEVE® helps relieve the night pain associated with arthritis
- ALEVE® relieves the pain of inflammation
- ALEVE® relieves the pain or stiffness of rheumatic or arthritic conditions
- ALEVE® relieves joint and body pain
- ALEVE® relieves muscular ache
- ALEVE® relieves the pain of muscle sprains and strains
- ALEVE® relieves backache
- ALEVE® relieves headache
- ALEVE® relieves migraine pain
- ALEVE® relieves the pain of menstrual cramps (dysmenorrhoea)
- ALEVE® relieves the pain of minor surgery
- ALEVE® relieves toothache
- ALEVE® relieves the pain of dental extractions
- ALEVE® relieves minor aches and pain associated with the common cold

CONTRAINDICATIONS

Naproxen sodium is contraindicated in patients

- who have previously exhibited allergy to naproxen sodium
- with known hypersensitivity to the active substance naproxen (including naproxen sodium) or any of the excipients in the caplets. For a complete listing, see the *Dosage Forms, Composition and Packaging* section of the product monograph
- with a history of asthma, urticaria, or allergic-type reactions after taking acetylsalicylic acid (ASA) or other NSAIDs (i.e. complete or partial syndrome of ASA-intolerance - rhinosinusitis, urticaria/angioedema, nasal polyps, asthma). Fatal anaphylactoid reactions have occurred in such individuals. Individuals with the above medical problems are at risk of a severe reaction even if they have taken NSAIDs in the past without any adverse reaction.
- with active peptic ulcers, a history of recurrent ulceration, or active gastrointestinal bleeding
- with inflammatory bowel disease.
- with severe liver impairment or active liver disease
- with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min or 0.5 mL/sec) or deteriorating renal disease (individuals with lesser degrees of renal impairment are at risk of deterioration of their renal function when prescribed NSAIDs and must be monitored)
- in women in their third trimester of pregnancy because of risk of premature closure of the ductus arteriosus and prolonged parturition.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

General

Patients who are taking any other analgesic or anti-inflammatory drugs (including naproxen or naproxen sodium), steroids, diuretics or drugs that influence hemostasis.

Cardiovascular

Patients with severe cardiac impairment and a history of hypertension.

Gastrointestinal

Patients with a medical history of gastrointestinal disease including peptic ulceration. Pain of gastrointestinal origin is not an indication for naproxen sodium.

Hematologic

Patients with coagulation disturbances. Numerous studies have shown that concomitant use of NSAIDs and anti-coagulants increases the risk of bleeding. Concurrent therapy of ALEVE® with warfarin requires close monitoring of the international normalized ratio (INR). Even with therapeutic INR monitoring, increased bleeding may occur.

Neurologic

Some patients may experience drowsiness, dizziness, blurred vision vertigo, tinnitus, hearing loss, insomnia or depression with the use of NSAIDs such as ALEVE®. If patients experience

such adverse reactions, they should exercise caution in carrying out activities that require alertness, like driving or using machinery.

Respiratory

Patients with a medical history of asthma, rhinitis or nasal polyps.

Skin

Patients with a medical history of urticaria and angioedema.

Fertility Impairment

Naproxen, as with any drug known to inhibit cyclooxygenase/prostaglandin synthesis, may impair fertility and is not recommended in women attempting to conceive. In women who have difficulty conceiving or who are undergoing investigation of infertility, withdrawal of naproxen should be considered.

Special Populations:

Geriatrics:

Patients older than 65 years and frail or debilitated patients are more susceptible to a variety of adverse reactions from NSAIDs. The incidence of these adverse reactions increases with dose and duration of treatment. In addition, these patients are less tolerant to ulceration and bleeding. Most reports of fatal GI events are in this population. Older patients are also at risk of lower esophageal injury including ulceration and bleeding.

Pregnant Women

Caution should be exercised in prescribing ALEVE® during the first and second trimesters of pregnancy. As with other drugs of this type, naproxen sodium produces delay in parturition in animals and also affects the human fetal cardiovascular system (closure of the ductus arteriosus). Therefore, naproxen sodium should not be used unless clearly needed and when directed to do so by a doctor. The use of naproxen sodium in the first and second trimesters of pregnancy requires cautious balancing of the possible benefits and risks to the mother and fetus, especially during the first trimester.

Inhibition of prostaglandin synthesis may adversely affect pregnancy and/or the embryo/fetal development. Data from epidemiological studies suggest an increased risk of miscarriage and of cardiac malformation after use of a prostaglandin synthesis inhibitor in early pregnancy. In animals, administration of a prostaglandin synthesis inhibitor has been shown to result in increased pre- and post-implantation loss and embryo-fetal lethality. In addition, increased incidences of various malformations, including cardiovascular, have been reported in animals given a prostaglandin synthesis inhibitor during the organogenetic period.

Nursing Women

Naproxen has been found in the milk of lactating mothers. The use of naproxen sodium should therefore be avoided in women who are breast feeding unless clearly needed and directed to do so by a doctor.

Pediatrics (< 12 years of age)

Children under 12 should not take this drug, unless directed by a doctor. The safety in pediatric use has not been established.

Persons on a Low Sodium Diet:

One caplet contains 20 mg sodium, which is classified as low in sodium. A variety of Health Canada guidelines suggest that a diet low in sodium should be restricted to 2 g per day while the Sodium Collaborative Research group suggests that a low-sodium diet should be restricted to \leq 1.2 g (50 mmol) per day.

Monitoring and Laboratory Tests

Naproxen sodium causes transient, dose-dependent modestly increased bleeding times. However, these values often do not exceed the upper limit of the reference range. Naproxen sodium may theoretically interfere with the urinary analyses of 17-ketogenic steroids and 5-hydroxy indoleacetic acid (5 HIAA).

ADVERSE REACTIONS**Clinical Trial Adverse Drug Reactions**

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

The safety profile of ALEVE® was analysed through a meta-analysis of the clinical trials which were performed in the course of the ALEVE® clinical development program. The meta-analysis included a total of 46 studies, which satisfied the criteria of being randomized, placebo controlled, double-blind and used ALEVE® in single (SD, 220 mg or 440 mg pooled data), multiple (MD, 440 mg/day and 880 mg/day) or PRN (up to 880 mg/day) doses. In total 4623 subjects were treated with ALEVE® while 2659 took placebo. Fifty-two percent of subjects participated in SD trials, 20 % in MD trials all lasting for 7 days and the remaining 28% in PRN trials. They were predominantly Caucasian, slightly more women with a mean age between the 20s and 30s with exception of 422 patients from the arthritis studies with a mean age in the low 60s. The occurrence of all adverse events did not differ between ALEVE® and placebo, in the SD, MD or PRN trials. Moderate and severe events tended to occur less frequently in the subjects treated with ALEVE® MD compared to placebo, presumably due to concomitant treatment of naturally occurring headache. The data in table 1 shows the frequencies of adverse events that are > 1% from the meta-analysis. A thorough evaluation of gastrointestinal adverse events showed no difference between ALEVE® and placebo. There was no serious gastrointestinal adverse event (bleeding or perforation) or any case of anaphylaxis.

Table 1. Adverse events that occurred with ALEVE® (low dose short duration) with a frequency > 1% in clinical trials.

| | ALEVE® n= 4623 (%) | Placebo n= 2659 (%) |
|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Gastrointestinal | | |
| Dyspepsia | 1.9% | 1.8% |
| Nausea | 4.4 % | 4.8% |
| Vomiting | 1.8% | 2.4% |
| Nervous System | | |
| Dizziness | 2.0% | 2.1% |
| Headache | 4.9% | 6.8% |
| Somnolence | 2.4% | 1.5% |

Less Common Clinical Trial Adverse Drug Reactions (<1%)

Gastrointestinal:

Constipation

Diarrhea

Other

Allergic reactions

Edema

Rash/pruritus

Post-Market Adverse Drug Reactions

Table 2. The following post-marketing adverse drug reactions have been observed for OTC naproxen sodium and/or solely for prescription dosages (higher dose and/or longer duration) of naproxen/naproxen sodium.

| | | |
|----------------------------|---|---|
| Immune system | Very rare < 0.01% and isolated reports | Anaphylaxis/anaphylactoid reactions |
| Blood | Very rare < 0.01% and isolated reports | hematopoietic disturbances (leukopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis, aplastic anemia, eosinophilia, hemolytic anemia) |
| Psychiatric | Very rare < 0.01% and isolated reports | psychiatric disorders |
| Nervous | Common ≥ 1% - < 10% | dizziness, headache, lightheadedness |
| | Uncommon ≥ 0.1 % - < 1 % | drowsiness, insomnia, somnolence |
| | Very rare < 0.01% and isolated reports | aseptic meningitis, cognitive dysfunction, convulsions |
| Eye | Very rare < 0.01% and isolated reports | visual disturbance, corneal opacity, papillitis, retrobulbar optic neuritis, papilledema |
| Ear & labyrinth | Uncommon ≥ 0.1 % - < 1 % | vertigo |
| | Very rare < 0.01% and isolated reports | hearing impairment, tinnitus |
| Cardiac | Very rare < 0.01% and isolated reports | congestive heart failure, hypertension, pulmonary edema |
| Vascular | Very rare < 0.01% and isolated reports | vasculitis |
| Respiratory | Very rare < 0.01% and isolated reports | dyspnea, asthma, eosinophilic pneumonitis |
| Gastrointestinal | Common ≥ 1% - < 10% | dyspepsia, nausea, heartburn, abdominal pain |
| | Uncommon ≥ 0.1 % - < 1 % | diarrhea, constipation, vomiting |
| | Rare ≥ 0.01% - < 0.1% | peptic ulcers without or with bleeding or perforation, gastrointestinal bleeding, hematemesis, melena |
| | Very rare < 0.01% and isolated reports | pancreatitis, colitis, aphthous ulcers, stomatitis, esophagitis, intestinal ulcerations |

| | | |
|---------------------------------------|---|--|
| Hepatobiliary | Very rare < 0.01% and isolated reports | hepatitis, icterus |
| Skin & subcutaneous tissue | Uncommon ≥ 0.1 % - < 1 % | exanthema (rash), pruritus, urticaria |
| | Rare ≥ 0.01% - < 0.1% | angioneurotic edema |
| | Very rare < 0.01% and isolated reports | alopecia (usually reversible), photosensitivity, porphyria, exudative erythema multiforme, epidermal necrolysis, erythema nodosum, fixed drug eruption, lichen planus, pustular reaction, skin rashes, Systemic Lupus Erythematosus, Stevens-Johnson syndrome, photosensitivity reactions including porphyria cutanea tarda (“pseudoporphyria”) or epidermolysis bullosa |
| Renal & urinary | Rare ≥ 0.01% - < 0.1% | renal impairment |
| | Very rare < 0.01% and isolated reports | interstitial nephritis, renal papillary necrosis, nephrotic syndrome, renal failure, renal disease |
| Pregnancy | Very rare < 0.01% and isolated reports | Induction of labour |
| Congenital | Very rare < 0.01% and isolated reports | Closure of ductus arteriosus, orofacial clefts as an isolated report |
| Reproductive | Very rare < 0.01% and isolated reports | female infertility |
| General disorders | Rare ≥ 0.01% - < 0.1% | peripheral edema, particular in patients with hypertension or kidney failure, pyrexia |
| Investigations | Very rare < 0.01% and isolated reports | raised serum creatinine, abnormal liver function test |

Severe allergic ADRs are very rare events, which are more likely to occur in subjects who have experienced allergic reactions previously. In short term use of naproxen sodium occurrence of GI ulcers/bleeding/perforation are rare events.

The adverse drug reactions seen during short term use of naproxen sodium are normally mild and disappear after discontinuing the drug. The most common ADRs for OTC naproxen sodium and/or solely for prescription doses (higher dose and or longer duration) are dizziness, headache, light-headedness, dyspepsia, nausea, heartburn, and abdominal pain. Uncommonly drowsiness, insomnia, and skin rashes are encountered. Peripheral edemas are rare events. Other ADRs are very rare and/or observed through isolated reports only. The adverse events are common to all NSAIDs as a class; there is no adverse event that is specific for naproxen alone.

DRUG INTERACTIONS

Overview

During short term use of naproxen sodium, interactions with the following medications could be of clinical significance.

Drug-Drug Interactions

The drugs listed in table 3 are based on either drug interaction case reports or studies.

| Table 3 - Established or Potential Drug-Drug Interactions Proper Name | Effect | Clinical comment |
|--|---|---|
| Cyclosporine | cyclosporin concentrations may increase, which could induce nephrotoxicity | These patients should be monitored adequately. |
| Lithium | in some patients lithium concentrations may increase, which could induce nausea, polydipsia, polyuria, tremor, confusion | These patients should be monitored adequately |
| Methotrexate | if weekly methotrexate intake exceeds 15 mg, methotrexate concentrations may increase which could induce blood dyscrasia, nephrotoxicity, mucosal ulcerations | These patients should be monitored adequately |
| NSAIDs | adds to the risk of gastro-intestinal bleeding | Should be avoided; however, effects may be minimised by using the lowest effective dose for the shortest duration necessary. |
| Low dose ASA (81mg to 325mg daily, for cardiovascular protection e.g. ASPIRIN® 81mg) | Can add to the risk of gastro-intestinal bleeding | These patients should be monitored adequately |
| Anticoagulants | adds to the risk of gastro-intestinal bleeding | These patients should be monitored adequately |
| Glucocorticoids | adds to the risk of gastro-intestinal bleeding | These patients should be monitored adequately |
| Diuretics, antihypertensive drugs including ACE Inhibitors, β blockers | the diuretic and antihypertensive efficacy, particular in patients with pre-existing nephropathy, may be reduced | These patients should be monitored adequately. Concomitant use with anti-diuretics may increase risk of congestive heart failure. |

In a recent (2005) American case-control study, labelled, short term use of OTC naproxen or OTC ibuprofen was not associated with GI risk nor was there any detectable interaction with ASA at this dose level; furthermore there was no difference between OTC naproxen or OTC ibuprofen. An increased risk could be attributed with concomitant use of ASA and high dose NSAIDs; however, the numbers of exposed cases were small.

Another recent (2006) American retrospective database study found an odds ratio of 2.07 (1.23 – 3.49) for GI complications with concomitant use of low dose ASA and OTC-dose naproxen; for comparison, this ratio was 3.36 (2.36 – 4.80) in subjects taking OTC-dose ibuprofen and low dose ASA; the corresponding ratio for naproxen as mono-therapy was 1.54 (1.04-2.28) which is not significantly different from the combined therapy. The corresponding ratio for ibuprofen as mono-therapy was 1.38 (1.07-1.78) which is significantly lower than the combined therapy of ibuprofen and low dose ASA therapy.

Due to the nature of the study, information regarding the duration of naproxen and ibuprofen intake could not be collected. The findings are consistent with previous study results indicating increased GI risk in patients taking OTC-NSAIDS for longer terms or prescription NSAIDS

while on low dose ASA.

Labelled, short term use of OTC naproxen together with low dose ASA was not associated with a detectable GI-risk; longer term use (mainly >10 days) of NSAIDs in OTC doses and concomitant ASA can increase the relative risk a little, adding however only very little absolute risk.

During short term use of naproxen sodium interactions of clinical significance do not seem to be relevant for the following medications: antacids, antidiabetics, hydantoines, probenecid, zidovudine.

Drug-Food Interactions

ALEVE® (Caplets): The absorption may be slightly delayed with a meal

ALEVE® Liquid Gels and ALEVE® Back and Body Pain (Capsules): Peak naproxen levels were reached at 1.4 hours on an empty stomach and at 3.7 hours with a meal.

Drug-Herb Interactions

Interactions with herbal products have not been established

Drug-Laboratory Interactions

Naproxen sodium causes transient, dose-dependent modestly increased bleeding times. However, these values often do not exceed the upper limit of the reference range. Naproxen sodium may theoretically interfere with the urinary analyses of 17-ketogenic steroids and 5-hydroxy indoleacetic acid (5 HIAA).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

- In self-medication, ALEVE® should only be used for a short term treatment period of up to five days for pain and 3 days for fever. Otherwise a doctor should be consulted.
- Each dose should be swallowed with a full glass of water and can be taken fasting or with meals and/or antacids. Absorption may be slightly delayed with meals.
- If symptoms change, a doctor should be consulted.
- The recommended dosage should be adhered to unless directed by a doctor.
- ALEVE® is as safe on the stomach as Tylenol Extra Strength 500 mg and Advil 200mg if the maximum daily dose and the recommended length of use for each product is not exceeded.
- ALEVE® provides non-prescription pain relief that lasts up to 12 hours with 1 pill.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

Adults (12-65 years): 1 caplet/capsule every 8 - 12 hours. For individuals over 65 years, 1 caplet/capsule every 12 hours. Do not take more than 2 caplets/capsules in a 24 hour period. Drink a full glass of water with each dose.

Under 12 years: Children under 12 should not take this drug. The safety in pediatric use has not been established.

OVERDOSAGE

Significant overdose can be characterized by drowsiness, heartburn, indigestion, nausea and vomiting. A few patients have experienced convulsions but it is not clear if these were naproxen related. Some cases with acute, reversible renal failure have been described. It is not known what dose of the drug would be life-threatening.

Should a patient ingest a large quantity of naproxen sodium the stomach may be emptied and usual supportive measures like administration of activated charcoal employed. Hemodialysis does not decrease the plasma concentration of naproxen because of the high degree of its protein binding. There is no specific antidote.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Naproxen like all other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is an analgesic, antipyretic and anti-inflammatory medication. ALEVE® works at both the site of pain and centrally. The principle mechanism of action relies on the inhibition of prostaglandin synthesis. Prostaglandins are naturally occurring fatty acids derivatives that are widely distributed in the tissues, and are involved in the production of pain, fever and inflammation. NSAIDs inhibit prostaglandin synthesis through inhibition of the cyclo-oxygenase enzymes. The anti-inflammatory and analgesic activity of these drugs is based on the concept that prostaglandins sensitize the tissues to pain- and inflammation-producing mediators and the antipyretic activity is assumed to be due to inhibition of prostaglandin synthesis in the hypothalamus induced by infectious states such as the common cold.

Pharmacodynamics

In low dose, that is ≤ 660 mg naproxen sodium daily, the analgesic and anti-pyretic activities prevail, while higher doses mostly are necessary for a full anti-inflammatory activity response. Significant naproxen plasma levels and onset of pain relief can be obtained within 20 minutes of intake.

Pharmacokinetics

Table 4 Summary of naproxen sodium's pharmacokinetic parameters in healthy subjects

| Single dose | C_{max} µg/ml | t_{1/2} hours | AUC_{0-∞} µg/ml.h | Clearance l/h | Volume of distribution (l) |
|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| 220 mg | 35 | 18 | 546 | 0.4 | 10.0 |
| 440 mg | 66 | 18 | 1021 | 0.4 | 10.6 |
| 2 x 220 mg | 53 | 18.6 | 852 | 0.5 | 14.1 |

Absorption: naproxen sodium promptly dissolves in the gastric juice to sodium and fine particles of naproxen. Naproxen is rapidly and completely absorbed from the gastrointestinal tract. The peak plasma level (C_{max}) of 53-66 g/ml is reached approximately 1-1½ hours after intake of 440mg naproxen sodium. For ALEVE® (Caplets), food can slightly delay naproxen absorption but not the extent, and for ALEVE® Liquid Gels and ALEVE® Back and Body Pain (Capsules), food delays naproxen absorption. The kinetics are dose linear up to 550 mg naproxen sodium twice daily. Plasma concentrations of un-bound circulating naproxen, the active component, of about 10 ng/ml exert analgesic action and correspond to a total naproxen plasma concentration of 15 µg/ml.

Distribution: The volume of distribution of naproxen is small, about 0.1 l/kg. Steady-state concentrations are obtained in two days, and no significant accumulation has been observed. More than 99% of the circulating naproxen is albumin-bound.

Metabolism: Naproxen is either metabolised (cytochrome P450) to 6-O-desmethyl naproxen (6-DMN) and conjugated to glucuronides or left un-metabolised. Naproxen does not induce metabolizing enzymes.

Excretion: Naproxen and its metabolites are primarily excreted via the kidneys (>95%). The elimination half-life of naproxen is about 14 hours. The rate of excretion has been found to coincide closely with the rate of drug disappearance from plasma.

Special Populations and Conditions

Geriatrics: There is no evidence of differential metabolism or excretion in the elderly.

Gender: There is no evidence of differential metabolism or excretion between genders.

Hepatic Insufficiency: In case of severe hepatic insufficiency circulating albumin is decreased giving rise to increased fractions of free and unbound naproxen.

Renal Insufficiency: In case of severe renal insufficiency protein binding is lower giving rise to increased fractions of free and unbound naproxen. In patients with severely reduced glomerular filtration, the rate of urinary excretion may be reduced. Naproxen, in contrast to its non-active metabolite 6-DMN, is not cleared from the body during haemodialysis.

STORAGE AND STABILITY

ALEVE® (Caplets/Tablets): Store at room temperature (15 - 30°C).

ALEVE® Liquid Gels and ALEVE® Back and Body Pain (Capsules): Store at 20-25°C.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

No special requirements

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

One caplet/tablet of ALEVE® contains naproxen sodium 220 mg, of which 20 mg is sodium. The excipients consist of FD&C Blue No. 2, hypromellose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, povidone, titanium dioxide and talc. Packaging consists of:

- Clear polyvinyl chloride (PVC) blisters with aluminium foil backing packed into an outer carton, containing 10 (1 blister of 10 caplets), 20 (2 blisters of 10 caplets) or 30 caplets (3 blisters of 10 caplets).
- Opaque HDPE bottles containing 24, 50, 100 or 200 caplets packed into an outer carton.
- Opaque HDPE bottles containing 250 caplets
- Opaque HDPE bottles containing 10 tablets
- Professional samples consisting of 1 aluminium sachet containing 1 caplet of naproxen sodium 220 mg.

One capsule of ALEVE® Liquid Gels and ALEVE® Back and Body Pain contains naproxen sodium 220 mg, of which 20 mg is sodium. The excipients consist of FD&C Blue No. 1, gelatin, glycerin, hypromellose, lactic acid, mannitol, polyethylene glycol, povidone, propylene glycol, sorbitan, sorbitol, titanium dioxide, water. Packaging consists of:

- Opaque HDPE bottles containing 20, 40, 80 or 160 capsules packed into an outer carton.

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

PHARMACEUTICAL INFORMATION

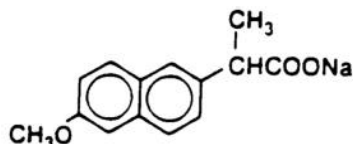
Drug Substance

Proper name: Naproxen sodium

Chemical name: 2-Naphthaleneacetic acid, 6-methoxy - α -methyl-, sodium salt, (-).

Molecular formula and molecular mass: C₁₄H₁₃NaO₃, 252.24

Structural formula:



Physicochemical properties: Naproxen sodium is a white to creamy white, crystalline solid, freely soluble in water with a melting point of about 255°C with decomposition.

CLINICAL TRIALS

The published trials regarding the efficacy of ALEVE® consist of 4 studies; three dental extraction trials and 1 trial evaluating the efficacy for short term treatment of knee osteoarthritis.

Table 5: Summary of Patient Demographics for Published Clinical Trials

| Study Ref. Indication | Trial design & Indication | Duration | Dose (mg) ALEVE® & Comparator | Study subjects | Mean age (StD) | Gender M/F |
|-----------------------|--|----------|---|--|----------------|------------|
| Kiersch 1993 | DB, R, PC, SD Extraction of 1-2 molars | 12 hours | ALEVE® 220 mg , Advil 200 mg, Placebo | 203 healthy subjects | 25 (7) | 90/113 |
| Fricke 1993 | DB, R, PC, SD Extraction of 3-4 molars | 12 hours | ALEVE® 440 mg, Advil 400 mg, Placebo | 201 healthy subjects | 24 (7) | 77/124 |
| Kiersch 1994 | DB, R, PC, SD Extraction of 3-4 molars | 12 hours | ALEVE® 440 mg, Tylenol Extra Strength 1000 mg, Placebo | 226 healthy subjects | 24 (5) | 102/124 |
| Schiff 2004 [| DB, R, PC, MD Pain and stiffness of knee osteoarthritis | 7 days | ALEVE® 440 mg daily (220 mg morning & evening) Advil 1200 mg daily (400 mg TID) placebo | 198 patients, ≥ 65 years knee osteoarthritis | 72 (5) | 75/123 |

Study demographics and trial design

The dental study population consisted of young, healthy subjects that required extraction of 1 - 4 molars. The knee osteoarthritis (OA) patients were in good general health, of both sexes and any race and had a mean age of 72 years. The diagnosis was verified by standard radiographic criteria applicable for OA stage I-III. All patients had episodic flare ups of OA with at least moderate pain.

Study results

| Study | Endpoints | Associated values and statistical significance for ALEVE®(A) , Comparator(C) and Placebo(P) | | | | | |
|---------------------|--|---|------------|---------|----------|----------|---------|
| | | ALEVE® | Comparator | Placebo | A vs. C | A vs. P | C vs. P |
| Kiersch 1993 | Pain relief up to 12 hours TOTPAR ¹ | 21.3 | 17.8 | 6.0 | NS | < 0.001 | < 0.001 |
| | Onset of pain relief (median) | 1 h | 2 h | > 12 h | NS | < 0.001 | < 0.001 |
| | Time to re-medication (median) | 9.4 h | 8.0 h | 2 h | NS | < 0.001 | < 0.001 |
| | Re-medication % | 51 % | 63 % | 90 % | NS | < 0.001 | < 0.001 |
| Fricke 1993 | Pain relief up to 12 hours TOTPAR ¹ | 19.6 | 15.8 | 3.5 | NS | < 0.001 | < 0.001 |
| | Onset of pain relief (median) | 0.7 h | 0.7 h | > 12 h | NS | < 0.001 | < 0.001 |
| | Time to re-medication (median) | 7 h | 6 h | 1.1 h | NS | < 0.001 | < 0.001 |
| | Re-medication % | 64 % | 78% | 95% | (=0.056) | < 0.001 | < 0.001 |
| Kiersch 1994 | Pain relief up to 12 hours TOTPAR ¹ | 19.1 | 8.3 | 5.7 | < 0.001 | < 0.001 | NS |
| | Onset of pain relief (median) | 2 h | 2 h | > 12 h | NS | < 0.001 | < 0.001 |
| | Time to re-medication (median) | 9.9 h | 3.1 h | 2.0 h | < 0.001 | < 0.001 | NS |
| | Re-medication % | 56 % | 90 % | 90 % | < 0.001 | < 0.001 | NS |
| Schiff 2004 | Symptom improvement on day 7: | | | | | | |
| | • Pain at rest | 0.8 | 0.8 | 0.5 | NS | < 0.05 | NS |
| | • Pain on passive motion | 0.9 | 0.9 | 0.6 | NS | < 0.05 | NS |
| | • Pain on weight bearing | 1.2 | 1.0 | 0.7 | NS | (=0.064) | NS |
| | • Stiffness after rest | 0.9 | 0.9 | 0.4 | NS | < 0.05 | NS |
| | • Day pain | 1.0 | 1.0 | 0.4 | NS | < 0.01 | < 0.01 |
| | • Night pain | 1.0 | 0.8 | 0.5 | NS | < 0.05 | NS |
| | • 50-foot walk time | 2.3 s | 1.9 s | 1.0 s | NS | < 0.05 | NS |

s = second(s)

h = hour(s)

The dental pain model, i.e. tooth extraction model, is accepted as the model of choice to establish analgesic efficacy and the results can be extrapolated to other pain states relevant for OTC medication. The studies demonstrate that ALEVE® provides fast and effective pain relief.

For the short-term treatment of pain or stiffness of rheumatic or non-serious arthritic conditions ALEVE® provides clear relief of such states. ALEVE® is clinically proven to relieve arthritis pain. In the comparison ALEVE®/placebo and Advil®/placebo, ALEVE® was superior with respect to alleviating pain experienced at night and stiffness after rest.

¹ Total pain relief (TOTPAR) is an integrated (summary) pain score where pain relief is assessed hourly and represented on a 5-point scale and summed over a period of time (i.e.12 hours). The 5-point scale consists of a zero score representing no pain relief, 1= a little, 2=some, 3 = a lot and 4=complete pain relief

In dysmenorrhea ALEVE® compared to placebo demonstrated a significant superiority with respect to total pain relief over 12 hours.

The ALEVE® safety data is derived from clinical trials and post-marketing experience. ALEVE® is as safe on the stomach as Tylenol Extra Strength 500 mg and Advil 200mg if the maximum daily dose and recommended length of use for each product is not exceeded. In the clinical trials the safety profile was comparable to that of Advil, Tylenol Extra Strength and placebo; the most common reactions were GI upset and dizziness, occurring in a small percentage of subjects, with no difference between placebo and active treatments. Serious adverse reactions, like gastrointestinal bleeding or anaphylactic shock, were very rare events (< 0.01%) and occurred in the same degree in ALEVE® and Advil as well as Tylenol Extra Strength treated subjects.

Overall, ALEVE® is an effective analgesic suitable for the treatment of common ailments relevant for self-medication; ALEVE® relieves the daily pain and stiffness of arthritis. ALEVE® relieves morning stiffness and arthritis pain at rest, on passive motion, on weight bearing, pain experienced day or night due to arthritis.

Pivotal Comparative Bioavailability Study

A single dose, 2-way comparative bioavailability study of 2 x 220mg Aleve tablets (naproxen sodium) and 2 x 220mg Aleve Liquid Gels and Aleve Back and Body Pain (Capsules) (naproxen sodium) in 26 healthy male and female volunteers was conducted under fasted conditions. A summary of the comparative bioavailability data is presented below:

| Naproxen (2 x 220mg naproxen sodium) ^a From measured data | | | | |
|--|--|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Geometric Mean Arithmetic Mean (CV %) | | | | |
| Parameter | ALEVE® Liquid Gels and ALEVE® Back and Body Pain (Capsules) 220 mg | ALEVE® (Tablets) 220mg [†] | % Ratio of Geometric Means | Confidence Interval (90%) |
| AUC _T [†] (ng.hr/mL) | 789789.9 800415.7 (16.7) | 778610.6 795708.5 (21.4) | 101.4 | 97.9 – 105.1 |
| AUC _I (ng.hr/mL) | 838635.9 851570.5 (18.0) | 835610.5 854934.0 (22.1) | 100.4 | 97.9 – 103.0 |
| C _{max} (ng/mL) | 52342.3 53378.26 (19.5) | 57339.3 57818.3 (12.6) | 91.3 | 86.3 – 96.5 |
| T _{max} [€] (h) | 1.62, (72.8) | 1.10 (55.0) | | |
| T _{1/2} [€] (h) | 18.60 (14.0) | 18.55 (17.9) | | |

* Aleve (naproxen sodium) Liquid Gels and Aleve (naproxen sodium) Back and Body Pain 220mg, liquid filled soft gelatin capsules
† Aleve (naproxen sodium) Tablets 220mg
€ Expressed as the arithmetic mean (CV%) only

DETAILED PHARMACOLOGY

Please refer to *Action and Clinical Pharmacology* section above.

MICROBIOLOGY

N/A

TOXICOLOGY

The oral LD₅₀ of the drug is 543 mg/kg in rats, 1234 mg/kg in mice, 4110 mg/kg in hamsters and greater than 1000 mg/kg in dogs. No carcinogenic or embryotoxic properties were detected and since the launch of naproxen in the beginning of the 1970's no experience or information has been obtained that could indicate such properties.

Subacute and Chronic Oral Studies

In subacute and chronic oral studies with naproxen in a variety of species, the principle pathologic effect was gastrointestinal irritation and ulceration. The lesions seen were predominantly in the small intestine and ranged from hyperaemia to perforation and peritonitis. Similar results have been reported with other non-steroidal anti-inflammatory agents such as ibuprofen, phenylbutazone, ASA, indomethacin and mefenamic acid.

Nephropathy was seen occasionally in acute and subacute studies in rats, mice and rabbits at high-dose levels of naproxen, but not in rhesus monkeys, miniature pigs or dogs. In the affected species the pathologic changes occurred in the cortex and papilla. Some rats examined 14 days after single oral doses of 230 mg/kg or more of naproxen evidenced necrotic areas of cortical and papillary tissue. Tubular dilation (ectasia) occurred in rabbits dosed orally for 14 days with 200mg/kg/day or more of naproxen. An examination of unfixed renal tissue from rabbits so-treated was conducted and revealed the presence of diffraction patterns similar to that of crystalline naproxen. This suggests that the ectasia observed was a physical response to deposition of excreted naproxen within the tubules.

In mice given oral doses of 120 mg/kg/day or more of naproxen for 6 months, the kidneys were characterized by a low but non-dosage-related incidence of cortical sclerosis and papillary tip necrosis. Chronic administration of high doses of naproxen to mice appears to be associated with exacerbation of spontaneous murine nephropathy.

Rhesus monkeys were administered daily doses of 7, 20, or 60 mg/kg and the monkeys received these daily doses for the next six months. No evidence of drug-related pathology was seen in this study. In a 1 year study in rhesus monkeys at daily doses of 100, 140, 180 mg/kg renal lesions consistent with those described for analgesic nephropathy were observed. The severity of the lesions was generally dose related.

A similar catalogue of renal responses has been reported in the laboratory animals treated with a variety of non-steroidal anti-inflammatory agents.

A wide range of susceptibility to gastrointestinal lesions from administration of naproxen was evident in the various species tested. For example, 30mg/kg/day was tolerated well by rats for 90 days, but the same dose was ulcerogenic when administered for 6 months. Rhesus monkeys and miniature swine exhibited no significant pathology when dosed with naproxen at 45 mg/kg/day for 30 days. This dose of naproxen was also tolerated by miniature swine without obvious evidence of adverse effects when administered daily for 1 year. In rhesus monkeys doses as high as 120 mg/kg/day (60 mg/kg b.i.d.) for 6 months produced no clinical or histopathological evidence of gastrointestinal irritation although occult blood in the feces occurred more frequently in these animals compared to controls. Daily administration of naproxen to rhesus monkeys for one year was associated with mild gastric irritation in a few animals receiving 100, 140 or 180 mg/kg. In rabbits the maximum tolerated repeated oral dose is 80 to 100 mg/kg/day. Mice survived oral daily doses of 240 mg/kg/day for 6 months. In dogs, on the other hand, 5.0 mg/kg/day approaches the maximum tolerated dose. This peculiar canine susceptibility to gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory agents has also been shown with indomethacin and ibuprofen.

In dogs naproxen exhibits a considerably longer plasma half-life than it does in rats, guinea pigs; miniature swine, monkeys, and man. The same observation has been made with ibuprofen in dogs compared to rats and man. In addition, in the species listed, only the dog excretes significant amounts of administered naproxen in the feces (50%). In the rat, guinea pigs, miniature swine, monkey and man, 86-90% of the administered drug is excreted in the urine. The suggested enterohepatic circulation of naproxen in the dog (as judged by fecal excretion) most likely is a major factor in the susceptibility of the dog to gastrointestinal irritation by this compound.

In subacute and chronic toxicity studies, other pathological changes were often seen which were considered to be clearly secondary to the effects of naproxen on the gastrointestinal tract. These consisted of peritoneal inflammation and adhesions, mesenteric lymphadenopathy, decreased haemoglobin and hematocrit levels, leucocytosis, evidence of stimulated hematopoiesis and elevated plasma glutamic oxaloacetic transaminase.

As noted above, gastrointestinal pathology in laboratory animals is a finding common to non-steroidal anti-inflammatory agents.

Ophthalmic examinations were made in the two year rat study and the one year monkey study. No eye changes considered to be drug related were noted except for the observation of pale irides in the rats. This was secondary to anemia as a result of gastrointestinal blood loss and did not represent a toxic effect of naproxen on the eye.

Plasma levels of naproxen were measured in monkeys dosed for one year with 100, 140 or 180 mg/kg/day naproxen. Plasma levels after 1 week of dosing were not significantly different from

those after 12 months of dosing. As judged by these results there was no evidence of tachyphylaxis or accumulation over the 1 year dosing period.

Moderate weight loss of the male secondary sex glands occurred in some studies in naproxen-treated rats and dogs. Histopathologically the affected glands in some instances exhibited atrophic and/or hypoplastic changes characterized by decreased secretory material. A possible estrogenic action of naproxen as a causative factor seems highly unlikely since in standard bioassay procedures the drug exhibited no estrogenic activity.

Daily doses of naproxen as high as 30 mg/kg administered for 60 days before mating had no effect on fertility and reproductive performance of male rats. These results reflect the physiological integrity of the entire male reproductive apparatus after administration of naproxen throughout the spermatogenic cycle.

Teratology

In embryotoxicity studies no skeletal or visceral anomalies or pathologic changes were induced in the fetuses of pregnant rats and rabbits treated during organogenesis with daily oral doses of naproxen up to 20 mg/kg nor in mice similarly treated with 30 or 50 mg/kg. In these studies there were also no significant differences from controls in the number of live fetuses, resorptions, fetal weights or ano-genital distances. In another mouse study no malformations were observed with administration of 60 or 120 mg/kg of naproxen although there was a slight reduction in numbers of live fetuses in both dose groups and in fetal body weight in the high dose group.

Reproductive Studies

Daily oral administration of 15, 30 or 60 mg/kg of naproxen to female rabbits from 2 weeks before mating until day 20 of pregnancy did not affect fertility, gestation, or the numbers of live fetuses.

In a peri- and post-natal study in rats, oral doses of naproxen up to 20 mg/kg administered daily during the last part of pregnancy through weaning did not result in adverse effects in viability of pups, lactation index, sex ratio or weight gain of offspring. However, there was a slight increase in gestation length at the 10 and 20 mg/kg dose levels; and, at the 10 mg/kg dose level, there was a significant increase in stillbirths.

The mechanism of this phenomenon in the rats is not entirely clear at present. It is possible that difficulties in delivery in naproxen-treated rats reflect a general underlying maternal debility induced by increased susceptibility of the pregnant animals to gastrointestinal ulceration and subsequent peritonitis. Such an observation has been reported with ibuprofen. Pregnant animals were reported to be 9 times more susceptible to the ulcerogenic effects of that compound than were non-pregnant animals. Similarly, with naproxen, gastrointestinal lesions in non-pregnant paired drug-treated controls were found to occur less frequently and were less extensive than those in pregnant rates treated daily from day 15 of pregnancy through term.

More recent evidence, however, suggests that inhibition of prostaglandin synthesis by non-steroidal anti-inflammatory compounds may be related to decreased uterine contractility. Thus,

the onset of labour in a rat model system can be delayed with naproxen administration without causing maternal or fetal deaths in excess of that seen in controls. Since it has been shown that naproxen inhibits prostaglandin synthesis in vitro, it has been suggested that the effects of naproxen on uterine contractility are mediated through that mechanism.

Maternal and fetal deaths seen in naproxen-treated rats were, therefore, apparently related to dystocia rather than to a direct toxic effect of the compound. Naproxen is not unique in this regard since comparable results were obtained in the rat with other commonly used non-steroidal anti-inflammatory agents (ASA, indomethacin, mefenamic acid and phenylbutazone). Similar results have been suggested in reports of other animal studies with ibuprofen.

In a fertility and reproduction study in mice, the dams were dosed daily with 12, 36 or 108 mg/kg from 14 days prior to mating through weaning. At the highest dose level, there was an increase in maternal deaths which was reflected in decreased 21 day survival and lactation indices. There were no other changes in the parameters examined. In a similar study in rats, daily doses were 2, 10 or 20 mg/kg from 14 days before mating through weaning. Other than decreased survival to weaning which appeared due to poor maternal care in pups born to high dose dams, there were no differences between control and treated groups. One mid and one high dose dam died during labour due to delayed parturition.

The toxicity of naproxen in juvenile animals was compared to that in adult animals. The results of single oral dose LD₅₀ studies in weanling rats and mice, run simultaneously with studies in adult animals, revealed no significant differences in the values obtained with mature and immature animals of both species.

An additional study with juvenile mice consisted of two parts. Weaning animals were treated daily for one month with a pediatric formulation of naproxen. At the end of the treatment period a portion of the animals were examined for pathologic changes. The remaining animals were allowed to reach maturity and breed.

The usual gastroenteropathy characteristic for non-steroidal anti-inflammatory agents was observed in some high dose (135 mg/kg) mice. Naproxen administration for the first post-weaning month of life did not compromise in any way the later fertility or reproductive capacity of mice so-treated.

Mutagenicity

Mutagenicity tests were performed with naproxen using 5 strains of bacteria and one of yeast. The test was carried out with and without mammalian microsomal activation. Naproxen was also tested in the mouse lymphoma assay. Naproxen was not mutagenic.

Carcinogenicity

To evaluate the carcinogenic potential of naproxen, the compound was administered in the feed to rats for up to 2 years. Naproxen did not reveal any carcinogenic potential in rats.

®ALEVE and Strength to last up to 12 hours are trademarks of Bayer Consumer Care AG, used under licence. Bayer Inc., Toronto, Ontario M9W 1G6.
All other trademarks are owned by their respective owners.

REFERENCES

- Abrahams C, Levin NW. Analgesic nephropathy. *Lancet*. 1968 Mar 23;1(7543):645
- Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1969 Sep;15(2):310-30.
- Ahern M, Booth J, Loxton A, McCarthy P, Meffin P, Kevat S. Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis: is there an interaction with nonsteroidal antiinflammatory drugs? *J Rheumatol*. 1988 Sep;15(9):1356-60.
- Aiken JW. Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats: evidence that prostaglandins contribute to expulsion of fetus. *Nature*. 1972 Nov 3;240(5375):21-5
- Ailabouni W, Eknayan G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in the elderly. A risk-benefit assessment. *Drugs Aging*. 1996 Nov;9(5):341-51.
- Anonymous. Analgesic and anti-inflammatory drugs. In Reynolds ed. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*. 1989; 1:25-6.
- Arnold R, Heimpel H. Aplastic anaemia after naproxen? *Lancet*. 1980 Feb 9;1(8163):321.
- Atta MG, Whelton A. Acute renal papillary necrosis induced by ibuprofen. *Am J Ther*. 1997 Jan;4(1):55-60.
- Baldwin AC, Stevenson SW, Dudley GA. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy after eccentric exercise in healthy older individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Aug;56(8):M510-3.
- Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2001 Feb;41(2):127-38.
- Bareille MP, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Liver damage and NSAIDs. *Therapie* 2001; 56:51-55.
- Barrera JE, Meyers AD, Hartford EC. Hypopharyngeal stenosis and dysphagia complicating toxic epidermal necrolysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Dec;124(12):1375-6.
- Barry M, Howe J, Back D, Breckenridge A, Brettle R, Mitchell R et al. The effects of indomethacin and naproxen on zidovudine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 1993 Jul;36(1):82-5.
- Becker-Cohen R, Frishberg Y. Severe reversible renal failure due to naproxen-associated acute interstitial nephritis. *Eur J Pediatr*. 2001 May;160(5):293-5.
- Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, Oderda GM. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2006;20(3):7-14
- Bosseckert H. NSAR-nebenwirkungen am dünn darm und am kolon. *Verdauungskrankheiten*. 2000; 18(4):160-165.
- Boulinguez S, Cornee-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM. Analysis of the literature about drug-induced aphthous ulcers *Ann Dermatol Venereol*. 2000 Feb;127(2):155-8.
- Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2000 Dec;143(6):1261-5.

- Boyd EM. The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid. *Toxicology*. 1959 May;1(3):229-39.
- Brenna E, Sandvik AK, Kleveland PM, Waldum HL. Tykktarmsskader av ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter. 1995; 115:1225-7.
- Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB, Chinitz JL. Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1979 Dec 6;301(23):1271-3.
- Bridges AJ, Marshall JB, Diaz-Arias AA. Acute eosinophilic colitis and hypersensitivity reaction associated with naproxen therapy. *Am J Med*. 1990 Oct;89(4):526-7.
- Burns JJ, Yu TF, Dayton PG, Gutman AB, Brodie BB. Biochemical pharmacological considerations of phenylbutazone and its analogues. *Ann N Y Acad Sci*. 1960 Mar 30;86:253-91.
- Celis H, Thijs L, Staessen JA, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. Interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drug intake and calcium-channel blocker-based antihypertensive treatment in the Syst-Eur trial. *J Hum Hypertens*. 2001 Sep;15(9):613-8.
- Chan TY. Severe asthma attacks precipitated by NSAIDs. *Ann Pharmacother*. 1995 Feb;29(2):199.
- Chapman P. Naproxen and sudden hearing loss. *J Laryngol Otol*. 1982 Feb;96(2):163-6.
- Chester R, Dukes M, Slater SR, Walpole AL. Delay of parturition in the rat by anti-inflammatory agents which inhibit the biosynthesis of prostaglandins. *Nature*. 1972 Nov 3;240(5375):37-8.
- Chudwin DS, Strub M, Golden HE, Frey C, Richmond GW, Luskin AT. Sensitivity to non-acetylated salicylates in a patient with asthma, nasal polyps, and rheumatoid arthritis. *Ann Allergy*. 1986 Aug;57(2):133-4.
- Clausen E. Histological changes in rabbit kidneys induced by phenacetin and Acetylsalicylic acid. *Lancet*. 1964 Jul 18;18:123-4.
- Court H, Volans GN. Poisoning after overdose with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1984 Spring;3(1):1-21.
- Creemers MC, Chang A, Franssen MJ, Fiselier TJ, van Riel PL. Pseudoporphyria due to naproxen. A cluster of 3 cases. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(3):185-7.
- Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The delay of spontaneous labor by Naproxen in the rat model. *Prostaglandins*. 1973 Jun;3(6):827-37.
- Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The role of estradiol 17 in the activation of the uterus during premature labor and the effect of Naproxen, an inhibitor of prostaglandin synthesis. *Prostaglandins*. 1973 Jun;3(6):839-46.
- Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2204-8.
- Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Apr;32(4):268-93.
- Davis A, Day RO, Begg EJ. Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. *Aust N Z J Med*. 1986 Aug;16(4):537-46.

- De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):446-52.
- De Silva B, Banney L, Uttley W, Luqmani R, Schofield O. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Dermatol*. 2000 Nov-Dec;17(6):480-3.
- DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartziek RD et al. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther*. 1995 Jul-Aug;17(4):587-601.
- Drugdex. Cyclosporine. Micromex 2004.
- Drugdex. Lithium. Micromex 2004.
- Drugdex. Naproxen. Micromex 2004
- Du Ville L, Debeuckelaere S, Reynaert H, Devis G. Pancreatitis associated with naproxen. *Am J Gastroenterol*. 1993 Mar;88(3):464.
- Dudley GA, Czerkawski J, Meinrod A, Gillis G, Baldwin A, Scarpone M. Efficacy of naproxen sodium for exercise-induced dysfunction muscle injury and soreness. *Clin J Sport Med*. 1997 Jan;7(1):3-10.
- Ellis DJ, Brown CA, Kamm BR, Taylor LA, Yang DS, Roe RL. Effects of naproxen on bleeding time and platelet function in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27:247.
- Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2001 Jul-Aug;15(4):371-5.
- Evans JM, McGregor E, McMahon AD, McGilchrist MM, Jones MC, White G et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *QJM*. 1995 Aug;88(8):551-7.
- Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 2002 Feb 11;162(3):265-70.
- Fraunfelder FT, Samples JR, Fraunfelder FW. Possible optic nerve side effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol*. 1994; 13:311-6.
- Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother*. 1992 Feb;26(2):234-7.
- Fricke JR et al. Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. *Curr Ther Res*. 1993;54:619-27.
- Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol*. 2002 Mar 21;89(6A):18D-25D.
- Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med*. 1994 Feb 14;154(3):311-6.
- Gebhardt M, Wollina U. Kutane Nebenwirkungen nichtsteroidaler antiphlogistika (NSAID). *Z Rheumatol*. 1995; 54:405-412.

Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther.* 2004 Mar-Apr;11(2):85-94.

Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* Editors: Joel Hardman, Lee Limbird, A.G. Goodman Tenth Edition, Chapter 27 "Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout" Authors: L. Jackson Roberts II and Jason D. Morrow Pages: 687-731

Goodwin SD, Glenny RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports. *Arch Intern Med.* 1992 Jul;152(7):1521-4.

Grattan CEH et al. Naproxen induced erythema nodosum. *Br Med J.* 1984; 288: 114.

Grennan DM, Jolly J, Holloway LJ, Palmer DG. Vasculitis in a patient receiving naproxen. *N Z Med J.* 1979 Jan 24;89(628):48-9.

Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol.* 2000 Mar 1;151(5):488-96.

Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1990 Mar;18(3):210-9.

Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol.* 1995 Jun;22(2):457-79.

Health Canada Bureau of nutritional Sciences Food Directorate: Analysis of policy recommendations concerning the addition of vitamins and minerals to foods. October 1999.

Health Canada: Chapter 3: nutrition intervention in hepatitis C. *Hepatitis C: Nutrition care Canadian guidelines for health care providers.*

Health Canada: Problem solver in hypertension management and control. The health heart kit. Helping your patients reduce their risk.

Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med.* 1995 Jan;24(1):46-8.

Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med.* 1998 May 25;158(10):1108-12.

Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2001 Feb 19;110 Suppl 3A:20S-7S.

Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 24;160(14):2093-9.

Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol.* 2002 Feb;55(2):157-63.

- Heymann WR, Lerman JS, Luftschein S. Naproxen-induced lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Feb;10(2 Pt 1):299-301.
- Hitchens, J.T., Goldstein, S., Sambuca, A. & Shemano, I., *Pharmacologist* 2:242 (1967).
- Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med*. 1991 Jul;151(7):1309-13.
- Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kaihilenen PM, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med*. 1995 May 22;155(10):1049-54.
- Hughes JA, Sudell W. Hemolytic anemia associated with naproxen. *Arthritis Rheum*. 1983 Aug;26(8):1054.
- Hunt PJ, Gibbons SS. Naproxen induced thrombocytopenia: a case report. *N Z Med J*. 1995 Nov 24;108(1012):483-4.
- Ivey KJ, Rooney PJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1989 Aug;3(2):393-409.
- Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Goodwin TJ. Naproxen-associated vasculitis. *Postgrad Med J*. 1992 Sep;68(803):766-7.
- Jain A, McMahon FG, Slattery JT, Levy G. Effect of naproxen on the steady-state serum concentration and anticoagulant activity of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 Jan;25(1):61-6.
- Jamali F, Stevens DR. Naproxen excretion in milk and its uptake by the infant. *Drug Intell Clin Pharm*. 1983 Dec;17(12):910-1.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 13;160(5):610-9.
- Jiang HK, Chang DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. *Clin Rheumatol*. 1999;18(4):339-45.
- Johnson AG, Seidemann P, Day RO. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994 Oct;32(10):509-32.
- Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging*. 1998 Jan;12(1):17-27.
- Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf*. 1997 Nov;17(5):277-89.
- Julou L, Ducrot R, Fournel J, Ganter P, Populaire P, Durel J, Myon J, Pascal S, Pasquet J. [Toxicologic study of methiazinic acid (16091 R.P)] *Arzneimittelforschung*. 1969 Aug;19(8):1207-14. French.
- Kahn LH, Chen M, Eaton R. Over-the-counter naproxen sodium and esophageal injury. *Ann Intern Med*. 1997 Jun 15;126(12):1006.

- Källén, B. 2003. Maternal Drug Use and Infant Cleft Lip/Palate With Special Reference to Corticoids. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*: 40,(6): 624–628.
- Kiersch TA, Halladay SC, Hormel PC. A single-dose, double-blind comparison of naproxen sodium, acetaminophen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther*. 1994 May-Jun;16(3):394-404.
- Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther*. 1993 Sep-Oct;15(5):845-54.
- Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril*. 1987 May;47(5):773-7.
- Klassen DK, Jane LH, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nifedipine. *Am J Hypertens*. 1995 Feb;8(2):146-53.
- Kovacevic L, Bernstein J, Valentini RP, Imam A, Gupta N, Mattoo TK. Renal papillary necrosis induced by naproxen. *Pediatr Nephrol*. 2003 Aug;18(8):826-9.
- Kulling PE, Backman EA, Skagius AS, Beckman EA. Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(2):173-7.
- Levin GM, Grum C, Eisele G. Effect of over-the-counter dosages of naproxen sodium and acetaminophen on plasma lithium concentrations in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 1998 Jun;18(3):237-40.
- Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Nessel L et al. Risk of Serious Upper Gastrointestinal Toxicity With Over-the-Counter Nonaspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2005 Dec;129(6):1865-1874.
- Lewis RV. Severe asthma after naproxen. *Lancet*. 1987 May 30;1(8544):1270.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 16;327(7411):368.
- Londino AV Jr, Wolf GL, Calabro JJ, Perrone SJ. Naproxen and pneumonitis. *JAMA*. 1984 Oct 12;252(14):1853.
- Maerker JM, Harm A, Foeldvari I, Hoger PH. Naproxeninduzierte Pseudoporphyrie. *Hautarzt*. 2001;52:1026-1029.
- Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Saf*. 1996 Jul;15(1):64-71.
- McKinnon BJ, Lassen LF. Naproxen-associated sudden sensorineural hearing loss. *Mil Med*. 1998 Nov;163(11):792-3.
- McMahon AD, Evans JM, MacDonald TM. Hypersensitivity reactions associated with exposure to naproxen and ibuprofen: a cohort study. *J Clin Epidemiol*. 2001 Dec;54(12):1271-4.
- McNeil P, MacKenzie I, Manoharan A. Naproxen-associated aplastic anaemia. *Med J Aust*. 1986 Jul 7;145(1):53-5.

- Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Aug;39(8):880-2.
- Methotrexate Drugdex Micromex 2004
- Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2002;25(5):345-72.
- Mordes JP, Johnson MW, Soter NA. Possible naproxen-associated vasculitis. *Arch Intern Med*. 1980 Jul;140(7):985.
- Nadell J, Bruno J, Varady J, Segre EJ. Effect of naproxen and of aspirin on bleeding time and platelet aggregation. *J Clin Pharmacol*. 1974 Apr;14(4):176-82.
- Nicastro NJ. Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol*. 1989 Dec;21(12):447-50.
- Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb 3;322(7281):266-70.
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions--2. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 May 3;292(6529):1190-1.
- Nygaard N, Starkebaum G. Naproxen and agranulocytosis. *JAMA*. 1987 Apr 3;257(13):1732.
- Ogawa H, Kurashima K, Namura M, Kanaya H, Kawamura Y, Ohka T et al. Pulmonary infiltrates with eosinophilia due to naproxen. *Jpn J Med*. 1991 Jan-Feb;30(1):32-4.
- Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(3):135-9.
- Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an under recognized public health problem. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):777-84.
- Pai S, Marinkovich MP. Epidermolysis bullosa: new and emerging trends. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(6):371-80.
- Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, Duque Oliart A, Ris Romeu J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med*. 1996 Nov 25;156(21):2433-9.
- Perez-Gutthann S, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacotherapy*. 1999 Jul;19(7):854-9.
- Petersen B, Brune K, Burkhard Hinz E. Naproxen sodium, for the treatment of mild to moderate pain: experience in medical and pharmaceutical practice. *DAZ*. 2002;18:271-275.
- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med*. 1991 May 1;114(9):735-40.
- Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol*. 1992 Feb;21(1):60-5.

- Pullar T, Capell HA. Interaction between oral anti-coagulant drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a review. *Scott Med J.* 1983 Jan;28(1):42-7.
- Ragheb M, Powell AL. Lithium interaction with sulindac and naproxen. *J Clin Psychopharmacol.* 1986 Jun;6(3):150-4.
- Ravi S, Keat AC, Keat EC. Colitis caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J.* 1986 Aug;62(730):773-6.
- Renschler H, Schaeffer A, Tholan H, Voegtli J. [Genesis of interstitial nephritis.] *Schweiz Med Wochenschr.* 1956 Sep 1;86(35):978-81.
- Roe RL, Ellis DJ, Bruno JJ. Effect of naproxen on platelet function in male and female subjects. *Clin Res.* 1980;28:322a.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1600-7.
- Runkel R, Chaplin M, Boost G, Segre E, Forchielli E. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. *J Pharm Sci.* 1972 May;61(5):703-8.
- Runkel R, Chaplin MD, Sevelius H, Ortega E, Segre E. Pharmacokinetics of naproxen overdoses. *Clin Pharmacol Ther.* 1976 Sep;20(3):269-77.
- Runkel R, Mroszczak E, Chaplin M, Sevelius H, Segre E. Naproxen-probenecid interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1978 Dec;24(6):706-13.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001 Jan 4;344(1):3-10.
- Saker BM, Kincaid-Smith P. Papillary necrosis in experimental analgesic nephropathy. *Br Med J.* 1969 Jan 18;1(5637):161-2.
- Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol.* 1995 Mar;35(3):209-19.
- Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2000;19(3):242-4.
- Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004 Jul;31(7):1373-83.
- Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug Interactions. *Drugs.* 2002;62(10):1481-502.
- Seaton RA, France AJ. Recurrent aseptic meningitis following non-steroidal anti-inflammatory drugs--a reminder. *Postgrad Med J.* 1999 Dec;75(890):771-2.
- Segre EJ. Naproxen sodium (Anaprox): pharmacology, pharmacokinetics and drug interactions. *J Reprod Med.* 1980 Oct;25(4 Suppl):222-5.

- Sevelius H, Runkel R, Segre E, Bloomfield SS. Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Sep;10(3):259-63.
- Sheehan NJ. Pulmonary infiltrates and eosinophilia associated with naproxen. *Br J Rheumatol*. 1985 Aug;24(3):302-3.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*. 1993 Jul 26;153(14):1665-70.
- Simon LS, Basch CM, Young DY, Robinson DR. Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. *Br J Rheumatol*. 1992 Mar;31(3):163-8.
- Singh RR, Malaviya AN, Pandey JN, Guleria JS. Fatal interaction between methotrexate and naproxen. *Lancet*. 1986 Jun 14;1(8494):1390.
- Slattery JT, Levy G, Jain A, McMahan FG. Effect of naproxen on the kinetics of elimination and anticoagulant activity of a single dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 Jan;25(1):51-60.
- Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol*. 1996 May;35(5):458-62.
- Spence JD. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the blood-pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine. *J Hypertens*. 1996 Jan;14(1):145.
- Stewart CF, Fleming RA, Arkin CR, Evans WE. Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 1990 Apr;47(4):540-6.
- Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf*. 2002;25(8):545-51.
- Strom BL, Schinnar R, Bilker WB, Feldman H, Farrar JT, Carson JL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med*. 1997 Dec 8-22;157(22):2626-31.
- Sylvia LM, Forlenza SW, Brocavich JM. Aseptic meningitis associated with naproxen. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988 May;22(5):399-401.
- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G, Pieton R. Asthmatic attacks induced in aspirin-sensitive patients by diclofenac and naproxen. *Br Med J*. 1977 Jul 23;2(6081):231-2.
- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 1977 Nov;60(5):276-84.
- Szmyd L Jr, Perry HD. Keratopathy associated with the use of naproxen. *Am J Ophthalmol*. 1985 May 15;99(5):598.
- Todd PA, Clissold SP. Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs*. 1990 Jul;40(1):91-137.
- Tomlinson RV, Ringold HJ. Relationship between inhibition of prostaglandin synthesis and drug efficacy: support for the current theory on mode of action of aspirin-like drugs. *Biochem Biophys Res Commun*. 1972 Jan 31;46(2):552-9.

- Trechot P, Gillet P, Gay G, Hanesse B, Netter P, Castot A, Larrey D. Incidence of hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Ann Rheum Dis*. 1996 Dec;55(12):936.
- Vale JA, Meredith TJ. Acute poisoning due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical features and management. *Med Toxicol*. 1986 Jan-Feb;1(1):12-31.
- van Puijenbroek EP, Egberts AC, Heerdink ER, Leufkens HG. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Dec;56(9-10):733-8.
- van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboom RH, Leufkens HG. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother*. 2002 Jan;36(1):24-9.
- Veal GJ, Back DJ. Metabolism of Zidovudine. *Gen Pharmacol*. 1995 Nov;26(7):1469-75.
- Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 1997 Feb;40(2):201-8.
- Weber SS, Bankhurst AD, Mroszczak E, Ding TL. Effect of Mylanta on naproxen bioavailability. *Ther Drug Monit*. 1981;3(1):75-83.
- Weksler BB, Lehany AM. Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. *DICP*. 1991 Nov;25(11):1183-4.
- Whiting B, Williams RL, Lorenzi M, Varady JC, Robins DS. Effect of naproxen on glucose metabolism and tolbutamide kinetics and dynamics in maturity onset diabetics. *Br J Clin Pharmacol*. 1981 Mar;11(3):295-302.
- Winder CV, Welford M, Wax J, Kaump DH. Pharmacologic and toxicologic studies of m-(1-methyl-3-propyl-3-pyrrolidinyl)phenol (CI-572), an analgetic and antitussive agent. *J Pharmacol Exp Ther*. 1966 Oct;154(1):161-75.
- Woodard, G., Post, K.F., Cockerell, K.O. & Cronin, M.T.I., *Toxic. Appl. Pharmacol*. 7:503 (1965).
- Wright MS. Drug-induced hemolytic anemias: increasing complications to therapeutic interventions. *Clin Lab Sci*. 1999 Mar-Apr;12(2):115-8.

PART III: CONSUMER INFORMATION**ALEVE®
(Naproxen Sodium Tablets, USP, 220 mg)**

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when ALEVE® was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This is a summary and will not tell you everything about ALEVE®. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION**What the medication is used for:**

Trust ALEVE® for providing fast and effective relief of pain such as arthritis pain and pain of inflammation. ALEVE® relieves arthritic conditions such as stiffness, pain experienced day or night due to arthritis or stiffness of rheumatic conditions. ALEVE® also relieves joint and body pain, muscular ache, muscle sprains and strains, backache, minor aches, headaches, migraine pain, menstrual cramps, pain of minor surgery, toothaches, pain of dental extractions, pain associated with the common cold and reduces fever. Clinical studies show long lasting relief for up to 12 hours.

What it does:

ALEVE® is a pain reliever and fever reducer. ALEVE® works both at the site of pain and in your central nervous system. ALEVE® starts to work fast and treats pain where it starts.

When it should not be used:

Do not take ALEVE® if you:

- are allergic to naproxen, naproxen sodium, or any ingredient in the formulation
- are allergic to acetylsalicylic acid (ASA), other salicylates or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- have an active peptic ulcer, a history of recurrent ulceration, or active gastrointestinal bleeding
- have inflammatory bowel disease
- have liver disease (active or severe)
- have kidney disease (severe or worsening)
- are in your third trimester of pregnancy

What the medicinal ingredient is:

Naproxen sodium 220 mg

What the important non-medicinal ingredients are:

FD&C Blue No. 2, hypromellose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, povidone, titanium dioxide and talc

What dosage forms it comes in:

ALEVE® comes in 220mg Caplets and Tablets

WARNINGS AND PRECAUTIONS

BEFORE you use ALEVE® talk to your doctor or pharmacist if you have or have had:

- asthma or a similar respiratory illness
- nasal polyps
- itchy skin and hives
- history of gastrointestinal disease
- high blood pressure
- a blood clotting disorder
- heart disease/failure
- any other serious disease

OR if you are:

- trying to conceive
- in your first or second trimester of pregnancy
- are nursing

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

BEFORE you use ALEVE® talk to your doctor or pharmacist if are taking any other drug especially:

- Anticoagulants (to decrease blood clotting)
- Antihypertensive drugs for your heart (including ACE inhibitors and beta-blockers)
- Diuretics ("water pills")
- Cyclosporine
- Glucocorticoids
- Lithium
- Methotrexate
- low dose ASA for doctor supervised daily preventative therapy (e.g. ASPIRIN® 81mg)
- NSAIDs or other pain medications (e.g. ibuprofen, acetaminophen)

Taking ALEVE® with a meal may slightly delay its absorption.

PROPER USE OF THIS MEDICATION**Usual dose:**

Adults (12-65 years): 1 caplet/tablet every 8 - 12 hours. Adults over 65 years 1 caplet/tablet every 12 hours. Do not take more than 2 caplets/tablets in a 24 hour period. Drink a full glass of water with each dose. Do not use in children under 12 years. Consult a doctor if fever lasts more than 3 days or pain lasts longer than 5 days or if your symptoms change.

Overdose:

In case of drug overdose, contact a healthcare practitioner (or doctor), hospital emergency department or regional poison control centre, even if there are no symptoms.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Like all medicines, ALEVE® may occasionally produce unwanted side effects. Stop use and contact a doctor or pharmacist if you experience: heartburn, nausea, vomiting, ringing or buzzing in the ears, bloating, diarrhea or constipation.

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking ALEVE®, contact your doctor or pharmacist.

SERIOUS SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Stop use and get emergency medical attention IMMEDIATELY if you experience: difficulty breathing, facial swelling, hives, rash or itching.

Stop use and contact a doctor or pharmacist if you experience: black stools, severe abdominal pain, any change in vision or fluid retention.

If you become drowsy, dizzy or lightheaded do not drive or operate machinery and contact your doctor or pharmacist.

HOW TO STORE IT

● **CAUTION:** This package contains enough drug to seriously harm a child. Keep out of children's reach.

Store at 15-30°C (59-86°F).

REPORTING SUSPECTED SIDE EFFECTS

You can help improve the safe use of health products for Canadians by reporting serious and unexpected side effects to Health Canada. Your report may help to identify new side effects and change the product safety information.

3 ways to report:

- [Online](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php) at MedEffect (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>);
- By calling 1-866-234-2345 (toll-free);
- By completing a Consumer Side Effect Reporting Form and sending it by:
 - Fax to 1-866-678-6789 (toll-free), or
 - Mail to: Canada Vigilance Program
Health Canada, Postal Locator 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Postage paid labels and the Consumer Side Effect Reporting Form are available at MedEffect (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>).

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

MORE INFORMATION

This document plus the full product monograph, prepared for health professionals can be found at:
<http://www.bayer.ca>.

This leaflet was prepared by Bayer Inc.
Last revised: January 8th, 2015

®ALEVE and Strength To Last Up To 12 Hours are trademarks of Bayer Consumer Care AG, used under licence. Bayer Inc., Toronto, Ontario M9W 1G6.
®Bayer, Bayer Cross and ASPIRIN are registered trademarks of Bayer AG, used under licence.
www.aleve.ca

© 2015, Bayer Inc.

PART III: CONSUMER INFORMATION**ALEVE® Liquid Gels
(Naproxen Sodium Capsules, 220 mg)**

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when ALEVE® Liquid Gels was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This is a summary and will not tell you everything about ALEVE® Liquid Gels. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION**What the medication is used for:**

Trust ALEVE® Liquid Gels for providing fast and effective relief of pain such as arthritis pain and pain of inflammation.

ALEVE® LIQUID GELS relieves arthritic conditions such as stiffness, pain experienced day or night due to arthritis or stiffness of rheumatic conditions. ALEVE® Liquid Gels also relieves joint and body pain, muscular ache, muscle sprains and strains, backache, minor aches, headaches, migraine pain, menstrual cramps, pain of minor surgery, toothaches, pain of dental extractions, pain associated with the common cold and reduces fever. Clinical studies show long lasting relief for up to 12 hours.

What it does:

ALEVE® Liquid Gels is a pain reliever and fever reducer. ALEVE® Liquid Gels works both at the site of pain and in your central nervous system. ALEVE® Liquid Gels starts to work fast and treats pain where it starts.

When it should not be used:

Do not take ALEVE® Liquid Gels if you:

- are allergic to naproxen, naproxen sodium, or any ingredient in the formulation
- are allergic to acetylsalicylic acid (ASA), other salicylates or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- have an active peptic ulcer, a history of recurrent ulceration, or active gastrointestinal bleeding
- have inflammatory bowel disease
- have liver disease (active or severe)
- have kidney disease (severe or worsening)
- are in your third trimester of pregnancy

What the medicinal ingredient is:

Naproxen sodium 220 mg

What the important non-medicinal ingredients are:

FD&C Blue No. 1, gelatin, glycerin, hypromellose, lactic acid, mannitol, polyethylene glycol, povidone, propylene glycol, sorbitan, sorbitol, titanium dioxide, water

What dosage forms it comes in:

Capsule: 220 mg

WARNINGS AND PRECAUTIONS

BEFORE you use ALEVE® Liquid Gels talk to your doctor or pharmacist if you have or have had:

- asthma or a similar respiratory illness
- nasal polyps
- itchy skin and hives
- history of gastrointestinal disease
- high blood pressure
- a blood clotting disorder
- heart disease/failure
- any other serious disease

OR if you are:

- trying to conceive
- in your first or second trimester of pregnancy
- are nursing

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

BEFORE you use ALEVE® Liquid Gels talk to your doctor or pharmacist if are taking any other drug especially:

- Anticoagulants (to decrease blood clotting)
- Antihypertensive drugs for your heart (including ACE inhibitors and beta-blockers)
- Diuretics ("water pills")
- Cyclosporine
- Glucocorticoids
- Lithium
- Methotrexate
- low dose ASA for doctor supervised daily preventative therapy (e.g. ASPIRIN® 81mg)
- NSAIDs or other pain medications (e.g. ibuprofen, acetaminophen)

Taking ALEVE® Liquid Gels with a meal will delay its absorption.

PROPER USE OF THIS MEDICATION**Usual dose:**

Adults (12-65 years): 1 capsule every 8 - 12 hours. Adults over 65 years 1 capsule every 12 hours. Do not take more than 2 capsules in a 24 hour period. Drink a full glass of water with each dose. Do not use in children under 12 years. Consult a doctor if fever lasts more than 3 days or pain lasts longer than 5 days or if your symptoms change.

Overdose:

In case of drug overdose, contact a healthcare practitioner (or doctor), hospital emergency department or regional poison control centre, even if there are no symptoms.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Like all medicines, ALEVE® Liquid Gels may occasionally produce unwanted side effects. Stop use and contact a doctor or pharmacist if you experience: heartburn, nausea, vomiting, ringing or buzzing in the ears, bloating, diarrhea or constipation.

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking ALEVE® Liquid Gels, contact your doctor or pharmacist.

SERIOUS SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Stop use and get emergency medical attention IMMEDIATELY if you experience: difficulty breathing, facial swelling, hives, rash or itching.

Stop use and contact a doctor or pharmacist if you experience: black stools, severe abdominal pain, any change in vision or fluid retention.

If you become drowsy, dizzy or lightheaded do not drive or operate machinery and contact your doctor or pharmacist.

HOW TO STORE IT

● **CAUTION:** This package contains enough drug to seriously harm a child. Keep out of children's reach.

Store at 20-25°C

REPORTING SUSPECTED SIDE EFFECTS

You can help improve the safe use of health products for Canadians by reporting serious and unexpected side effects to Health Canada. Your report may help to identify new side effects and change the product safety information:

3 ways to report:

- [Online](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php) at MedEffect (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>);
- By calling 1-866-234-2345 (toll-free), or
- By completing a Consumer Side Effect Reporting Form and sending it by:
 - Fax to 1-866-678-6789 (toll-free), or
 - Mail to: Canada Vigilance Program
Health Canada, Postal Locator 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9
- Postage paid labels and the Consumer Side Effect Reporting Form are available at MedEffect (<http://hc-sc/gc/ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>)

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide material advice.

MORE INFORMATION

This document plus the full product monograph, prepared for health professionals can be found at:

<http://www.bayer.ca>.

This leaflet was prepared by Bayer Inc.

Last revised: January 8th, 2015

®ALEVE and Strength To Last Up To 12 Hours are trademarks of Bayer Consumer Care AG, used under licence. Bayer Inc., Consumer Care Toronto, Ontario M9W 1G6.

®Bayer, Bayer Cross and ASPIRIN are registered trademarks of Bayer AG, used under licence.

www.ALEVE.ca

© 2015, Bayer Inc.

PART III: CONSUMER INFORMATION**ALEVE® Back and Body Pain
(Naproxen Sodium Capsules, 220 mg)**

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when ALEVE® Back and Body Pain was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This is a summary and will not tell you everything about ALEVE® Back and Body Pain. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION**What the medication is used for:**

Trust ALEVE® Back and Body Pain for providing fast and effective relief of pain such as body pain, muscular ache, muscle sprains and strains, backache, minor aches, headaches, and migraine pain.

ALEVE® Back and Body Pain also relieves arthritis pain and pain of inflammation, arthritic conditions such as stiffness, pain experienced day or night due to arthritis or stiffness of rheumatic conditions, joint pain, menstrual cramps, pain of minor surgery, toothaches, pain of dental extractions, pain associated with the common cold and reduces fever. Clinical studies show long lasting relief for up to 12 hours.

What it does:

ALEVE® Back and Body Pain is a pain reliever and fever reducer. ALEVE® Back and Body Pain works both at the site of pain and in your central nervous system. ALEVE® Back and Body Pain starts to work fast and treats pain where it starts.

When it should not be used:

Do not take ALEVE® Back and Body Pain if you:

- are allergic to naproxen, naproxen sodium, or any ingredient in the formulation
- are allergic to acetylsalicylic acid (ASA), other salicylates or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- have an active peptic ulcer, a history of recurrent ulceration, or active gastrointestinal bleeding
- have inflammatory bowel disease
- have liver disease (active or severe)
- have kidney disease (severe or worsening)
- are in your third trimester of pregnancy

What the medicinal ingredient is:

Naproxen sodium 220 mg

What the important non-medicinal ingredients are:

FD&C Blue No. 1, gelatin, glycerin, hypromellose, lactic acid, mannitol, polyethylene glycol, povidone, propylene glycol, sorbitan, sorbitol, titanium dioxide, water

What dosage forms it comes in:

Capsule: 220 mg

WARNINGS AND PRECAUTIONS

BEFORE you use ALEVE® Back and Body Pain talk to your doctor or pharmacist if you have or have had:

- asthma or a similar respiratory illness
- nasal polyps
- itchy skin and hives
- history of gastrointestinal disease
- high blood pressure
- a blood clotting disorder
- heart disease/failure
- any other serious disease

OR if you are:

- trying to conceive
- in your first or second trimester of pregnancy
- are nursing

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

BEFORE you use ALEVE® Back and Body Pain talk to your doctor or pharmacist if are taking any other drug especially:

- Anticoagulants (to decrease blood clotting)
- Antihypertensive drugs for your heart (including ACE inhibitors and beta-blockers)
- Diuretics ("water pills")
- Cyclosporine
- Glucocorticoids
- Lithium
- Methotrexate
- low dose ASA for doctor supervised daily preventative therapy (e.g. ASPIRIN® 81mg)
- NSAIDs or other pain medications (e.g. ibuprofen, acetaminophen)

Taking ALEVE® Back and Body Pain with a meal will delay its absorption.

PROPER USE OF THIS MEDICATION**Usual dose:**

Adults (12-65 years): 1 capsule every 8 - 12 hours. Adults over 65 years 1 capsule every 12 hours. Do not take more than 2 capsules in a 24 hour period. Drink a full glass of water with each dose. Do not use in children under 12 years. Consult a doctor if fever lasts more than 3 days or pain lasts longer than 5 days or if your symptoms change.

Overdose:

In case of drug overdose, contact a healthcare practitioner (or doctor), hospital emergency department or regional poison control centre, even if there are no symptoms.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Like all medicines, ALEVE® Back and Body Pain may occasionally produce unwanted side effects. Stop use and contact a doctor or pharmacist if you experience: heartburn, nausea, vomiting, ringing or buzzing in the ears, bloating, diarrhea or constipation.

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking ALEVE® Back and Body Pain, contact your doctor or pharmacist.

SERIOUS SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Stop use and get emergency medical attention IMMEDIATELY if you experience: difficulty breathing, facial swelling, hives, rash or itching.

Stop use and contact a doctor or pharmacist if you experience: black stools, severe abdominal pain, any change in vision or fluid retention.

If you become drowsy, dizzy or lightheaded do not drive or operate machinery and contact your doctor or pharmacist.

HOW TO STORE IT

● **CAUTION:** This package contains enough drug to seriously harm a child. Keep out of children's reach.

Store at 20-25°C

REPORTING SUSPECTED SIDE EFFECTS

You can help improve the safe use of health products for Canadians by reporting serious and unexpected side effects to Health Canada. Your report may help to identify new side effects and change the product safety information:

3 ways to report:

- [Online](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/index-eng.php) at MedEffect (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/index-eng.php>);
- By calling 1-866-234-2345 (toll-free), or
- By completing a Consumer Side Effect Reporting Form and sending it by:
 - Fax to 1-866-678-6789 (toll-free), or
 - Mail to: Canada Vigilance Program
Health Canada, Postal Locator 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9
- Postage paid labels and the Consumer Side Effect Reporting Form are available at MedEffect (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/index-eng.php>)

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide material advice.

MORE INFORMATION

This document plus the full product monograph, prepared for health professionals can be found at:

<http://www.bayer.ca>.

This leaflet was prepared by Bayer Inc.

Last revised: January 8th, 2015

®ALEVE and Strength To Last Up To 12 Hours are trademarks of Bayer Consumer Care AG, used under licence. Bayer Inc., Consumer Care Toronto, Ontario M9W 1G6.

®Bayer, Bayer Cross and ASPIRIN are registered trademarks of Bayer AG, used under licence.
www.ALEVE.ca

© 2015, Bayer Inc.

ALEVE®/カナダ

ナプロキセンナトリウム錠剤、USP、220mg

このリーフレットは、ALEVE®がカナダで販売承認され、消費者専用設計された3部構成の「製品モノグラフ」の第III部です。これは要約であり、ALEVE®についてのすべてを教えてくれるわけではありません。薬に関する質問がある場合は、医師または薬剤師に相談してください。

この薬について

どのような症状の治療に使えるか：

関節炎の痛みや炎症の痛みなどを迅速かつ効果的に軽減するためのALEVE®を信頼してください。ALEVE®は、硬直、関節炎やリウマチ性疾患による昼夜におこる痛みなどの関節炎症状を緩和します。ALEVE®は、関節痛や筋肉痛、筋捻挫や筋肉疲労、腰痛、軽い痛み、頭痛、偏頭痛、月経痛、軽い手術の痛み、歯痛、抜歯後の痛み、風邪による痛みを和らげ、熱をおさえます。臨床試験では、最大12時間の長期にわたる効果の持続が示されています。

それは何ですか：

ALEVE®は鎮痛と発熱を抑える薬剤です。ALEVE®は痛みの部位と中枢神経系の両方に作用します。ALEVE®は即効性で、痛みのもとを抑えます。

服用できない場合：

- ・ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、または製剤中のいずれかの成分にアレルギーがある場合。
- ・アセチルサリチル酸 (ASA)、他のサリチル酸塩または他の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) にアレルギー性である場合。
- ・活発な消化性潰瘍、再発性潰瘍の既往歴、または胃腸出血がある場合。
- ・炎症性腸疾患
- ・肝疾患 (活動性または重度)
- ・腎疾患 (重度または悪化) がある場合
- ・妊娠第3期

薬効成分は何ですか：

ナプロキセンナトリウム 220 mg

非医薬品成分で重要なものは何ですか：

FD&C ブルーNo. 2、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポビドン、二酸化チタンおよびタルク

どんな投薬形態ですか：

ALEVE®には220mgのカプレットと錠剤です

警告と注意事項

次の方は ALEVE®を服用前にかかりつけの医師又は薬剤師に相談ください。

- ・喘息または類似の呼吸器疾患
- ・鼻ポリープ
- ・皮膚のかゆみおよび蕁麻疹
- ・胃腸疾患の病歴
- ・高血圧
- ・血液の凝固障害
- ・心臓病
- ・その他の重大な病気

または、もし

- ・妊娠を計画している
- ・妊娠の第1期もしくは第2期
- ・授乳中

この医薬品との相互作用

他の薬を現在服用している場合は、ALEVE®を服用する前に、医師または薬剤師に相談してください：

- ・抗凝固剤（血液凝固を減少させるため）
- ・あなたの心臓のための抗高血圧薬（ACE 阻害薬と β 遮断薬を含む）
- ・利尿薬（「水薬」）
- ・シクロスポリン
- ・グルココルチコイド
- ・リチウム
- ・メトトレキセート
- ・低用量 ASA（医師用）毎日の予防療法（例：ASPIRIN®81mg）
- ・NSAIDs またはその他鎮痛薬（例、イブプロフェン、アセトアミノフェン）
食事とともに ALEVE®を服用すると、吸収がわずかに遅れることがあります。

この薬の適切な使用

通常の投与量：

成人（12～65 歳）：8～12 時間ごとにカプレット/錠剤 1 錠

成人（65 歳以上）：12 時間ごとに 1 個のカプレット/錠剤を服用

24 時間以内に 2 個以上のカプレット/錠剤を服用しないでください。

服用時は一杯の水で飲む。

12 歳未満の子供には使用しないでください。

発熱が3日以上続く場合、痛みが5日以上続く場合や症状が変化した場合は、医師に相談してください。

過剰摂取：

薬物過量の場合は、症状がなくても、医療従事者（または医師）、病院の救急部または地域の毒コントロールセンターに連絡してください。

副作用について

すべての医薬品と同様に、ALEVE®は時として望ましくない副作用を引き起こすことがあります。胸やけ、吐き気、嘔吐、耳鳴り、鼓腸、鼓脹、下痢、便秘をおこした場合には、服用をやめ、医師または薬剤師に相談してください。

これは副作用の完全な一覧ではありません。ALEVE®を服用中に予期しない症状がでた場合は、医師または薬剤師にご相談ください。

重大な副作用について

呼吸困難、顔面の腫脹、蕁麻疹、かぶれまたはかゆみがおきた場合は、服用をやめ、緊急の治療を受けてください。

黒い便、重度の腹痛、視力の変化または体液貯留を経験した場合は、服用をやめ、医師または薬剤師に連絡してください。

眠くなったり、めまいを起こしたり、頭がふらつくなどの症状が出た場合は、機械を運転したり操作したりしないでください。医師または薬剤師に相談してください。

それを保管する方法

注意：このパッケージには、子供に重大な障害を与える薬が含まれています。子供の手の届かない場所に保管してください。

15～30°C (59～86° F) で保管してください。

詳しくは

この文書に加えて、医療従事者のために用意された全製品モノグラフは次の場所にあります：<http://www.bayer.ca>。

このリーフレットは Bayer Inc. 最終改訂：2015年1月8日

®ALEVE および最長12時間までの耐久性は、バイエルコンシューマーカーケア AG の商標であり、ライセンスの下で使用されています。バイエル社、オンタリオ州トロント、M9W 1G6。®Bayer、Bayer Cross および ASPIRIN はバイエル社の登録商標で、ライセンス契約のもと使用されています。

www.aleve.ca©2015、Bayer Inc.

MOTRIMAX 12HOUR Liquid Gels /カナダ

ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム カプセル 200 mg

(製品サイト)

<https://www.motrin.ca/products/motrimax-12-hour/motrimax-12-hour-liquid-gels#precautions>

製品概要

MOTRIMAX™12 時間液体ゲル

長期持続性で、最大 12 時間持続する関節痛および炎症を効果的に軽減する。

大人と 12 歳以上の子供が服用できます。

MOTRIN®メーカーの新剤形！ MOTRIMAX™12 時間の液体ジェルには、痛を取り除く効果のあるナプロキセンが含まれています。

効能

下記による痛みをおさえます：

- 関節と体の痛み
- 関節炎の痛み
- 筋肉痛
- 筋捻挫および筋肉疲労
- 腰痛
- 凝り、関節炎やリウマチ疾患の硬直による昼夜の痛み
- 軽い痛み
- 頭痛
- 片頭痛
- 月経による痙攣
- 軽い手術の痛み
- 歯痛
- 抜歯後の痛み
- 一般的な風邪
- 解熱

成分

200mg のナプロキセンに相当するナプロキセンおよびナプロキセンナトリウム

非医薬品成分

FD&C イエロー #6、ゼラチン、グリセリン、ポリエチレングリコール、ポビドン、プロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、水、白色印刷インキ

用法用量

モトリン®12時間液体ゲル

成人（12歳-65歳）：必要に応じて8-12時間ごとに1カプレットを服用

成人（65歳以上）：12時間ごとに1カプレットを服用

1日の最大服用量は2カプレットまで

症状が5日以上続く場合は、医師に相談してください。

重要な注意事項：

- ・ご質問がある場合は、医療従事者に相談するか、お問い合わせください。
- ・子供の手の届かないところに保管してください。
- ・薬物過量の場合は、症状がなくても直ちに医師、病院の救急部または地域の毒コントロールセンターに連絡してください。

この情報は、専門的な医療やアドバイスを目的としたものではなく、あなたの症状を理解した医師、小児科医、医療従事者等の専門的なサービスの代わりになるものではありません。このコンテンツは、一般的な製品情報提供のみを目的としています。ご不明な点がございましたら、医師または薬剤師またはお問い合わせください。

使用上の注意

以下の方はMOTRIMAX™12時間液体ゲルを服用しないでください：

- ・ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、または製剤中いずれかの成分にアレルギーがある。
- ・アセチルサリチル酸 (ASA)、他のサリチル酸塩または他の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) にアレルギー性である
- ・活発な消化性潰瘍、再発性潰瘍の病歴、または胃腸出血がある
- ・炎症性腸疾患を有する
- ・肝疾患のかた（活動的または重篤な）
- ・腎疾患（重度または悪化）
- ・妊娠第3期

警告と注意事項

以下の方はMOTRIMAX™12時間リキッドジェルを使用する前に、医師または薬剤師に相談してください。

- ・喘息または類似の呼吸器疾患
- ・鼻ポリープ
- ・皮膚の痒みや蕁麻疹
- ・胃腸疾患の病歴
- ・高血圧
- ・血液の凝固障害
- ・心臓病 / 不調
- ・その他の重大な疾患

または、もし

- ・妊娠を計画している
- ・妊娠の第1期もしくは第2期
- ・授乳中

医薬品との相互作用

MOTRIMAX™12 時間液体ゲルを使用する前に、特に他の薬を服用している場合は、医師または薬剤師に相談してください。

- ・抗凝固剤（血液凝固を減少させる）
 - ・あなたの心臓のための抗高血圧薬（ACE 阻害薬および β 遮断薬を含む）
 - ・利尿薬（「水薬」）
 - ・シクロスポリン
 - ・グルココルチコイド
 - ・リチウム
 - ・メトトレキサート
 - ・低用量アセチルサリチル酸（ASPIRIN（登録商標）81mg）
 - ・NSAID または他の鎮痛薬（例えば、イブプロフェン、アセトアミノフェン）
- MOTRIMAX™12 時間液体ゲルを食事と一緒に使用すると、吸収が遅くなります。

過量服用

過量服用した場合は、症状がなくても直ちに毒コントロールセンターまたは医師に連絡してください。

副作用について

すべての医薬品と同様に、MOTRIMAX™12 時間液体ゲルは、時には望ましくない副作用を引き起こすことがあります。胸やけ、吐き気、嘔吐、耳鳴り、鼓腸、鼓脹、下痢、便秘をおこした場合は服用をやめ、医師または薬剤師に相談してください。

これは副作用の全てではありません。MOTRIMAX™12 時間液体ゲルを服用中に予期しない症状がでた場合は、医師または薬剤師にご相談ください。

重大な副作用について

- ・呼吸困難、顔面の腫脹、蕁麻疹、かぶれまたはかゆみがおきた場合は、服用をやめ、直ちに緊急医療措置を受けてください。
- ・黒い便、重度の腹痛、視力低下または体液貯留を経験した場合は、使用をやめ、医師または薬剤師にご相談ください。
- ・眠くなったり、めまいを起こしたり、頭がふらつくなどした場合、機械を運転したり操作したりしないでください。医師または薬剤師に相談してください。

保管方法

注意：

このパッケージには、子供に重大な障害を与える薬が含まれています。子供の手の届かない場所に保管してください。

15~30° C (59~86° F) 、直射日光の当たらないところで保管してください。



Bayer HealthCare
Consumer Care

Rescheduling Application

for

Naproxen Sodium
275 mg Solid Dose Forms
(Naprogesic®)

From Pharmacy Medicine to
General Sales Medicine

January 2013

INDEX

| | <u>Page</u> |
|--|--------------------|
| EXECUTIVE SUMMARY | 2 |
| PART A | 7 |
| A1. Name of the Medicine | 7 |
| A2. Name of the Company | 8 |
| A3. Dose Forms, Strengths and Pack Sizes | 8 |
| A4. Indications | 8 |
| A5. Classification | 12 |
| A6. Extent of Usage | 21 |
| A7. Labelling | 23 |
| A8. Proposed Warnings | 26 |
| A9. Other Products | 36 |
| PART B | 1 |
| Benefits of the Proposed Change | 2 |
| Relevant Comparative Data for Like Compounds | 6 |
| Ibuprofen | 6 |
| Diclofenac | 10 |
| Paracetamol | 11 |
| APPENDICES | |
| REFERENCES | |

EXECUTIVE SUMMARY

This submission to the New Zealand Medicines Classification Committee seeks rescheduling of naproxen sodium 275 mg oral solid dose forms from the current classification of Pharmacy Medicine to General Sales Medicine. Solid dose forms containing 275 mg of naproxen sodium effectively deliver 250 mg naproxen as the sodium salt.

The indications proposed for naproxen sodium 275 mg solid dose forms as General Sales Medicines are effective in the temporary relief of pain and/or inflammation associated with:

- headache
- migraine headache
- tension headache
- muscular pain
- period pain
- dental pain
- back pain
- arthritic pain
- pain associated with sprains and strains
- aches and pains associated with cold and flu
- joint pain
- tendonitis

Reduces fever.

The proposed dosage is take 2 tablets, followed by one tablet every 6 – 8 hours as required. The total daily dosage should not exceed 5 tablets. Note that further dosing is on an “as required” basis, maintaining the OTC principle of only taking as much medicine as needed. The concept of a loading dose followed by a single tablet treatment is established for NSAID-type analgesics in New Zealand, and this proposal introduces nothing new to the market in this regard.

The classification sought for naproxen is (changes from current are in blue):-

| | |
|---|---------------|
| Naproxen, except when specified elsewhere in this schedule | Prescription |
| Naproxen, in solid dose form containing 250 mg or less per dose form in packs of more than 25 but not more than 30 tablets or capsules, or if the daily dose exceeds 1.25 grams or if not sold in the manufacturer’s original pack | Pharmacy Only |

Naproxen, in solid dose form for oral use containing 250 mg or less per dose form with a recommended daily dose of not more than 1.25 grams and when sold in the manufacturer's original pack containing not more than 25 tablets or capsules

General Sale

The intention is to create a general sales category of naproxen solid dose forms up to 250 mg that is equivalent to the current general sales category for ibuprofen tablets or capsules. The Medicines Classification Committee has indicated that a 5 day supply is appropriate for an OTC analgesic and the proposed pack size is consistent with this view.

A similar proposal will be submitted in Australia.

There has been a trend in New Zealand over the last decade or so towards lighter regulation for OTC NSAIDs that has included less restrictive classifications, broadening allowed indications, increasing OTC strengths and increasing allowed pack sizes. This proposal is a natural progression of that trend.

Being mindful of the imminent arrival of ANZTPA and taking into account the warnings required for ibuprofen in New Zealand and the warnings likely to be required in Australia in the near future (RASML 6), the following warnings are proposed for naproxen as a general sales pain medicine in New Zealand (changes from the current ibuprofen requirements are highlighted):-

Do not use in children under 6 years old except on doctor's advice.
Do not use this product if you are aged 65 years or over except on doctor's advice.

Do not use if you have a stomach ulcer.

Do not use if you have heart failure.

Do not use if you have kidney problems or impaired renal function.

Do not use if you have asthma except on doctor's advice.

[Do not use if you are allergic to aspirin or ibuprofen except on doctor's advice]. **Warning to be deleted**

Do not use if you are allergic to naproxen or other anti-inflammatory medicines.

If you get an allergic reaction, stop taking and see your doctor.

Do not use for more than a few days at a time except on doctor's advice.'

Do not exceed the recommended dose. Excessive use can be harmful.

Do not use this product with other medicines containing naproxen, aspirin or other anti-inflammatory medicines or with other

medicines you are taking regularly except on doctor's advice.
Do not use at all during the last 3 months of pregnancy.
Do not use [this product/insert name of the product] during the first 6 months of pregnancy, except on doctor's advice.

The fundamental premise of this proposal to reschedule naproxen is that naproxen sodium 275 mg in a solid dose form is sufficiently similar to ibuprofen 200 mg in terms of efficacy and safety that the same classification should apply to both substances.

Naproxen sodium 220 mg has been available in the United States of America, as a general sales medicine, since 1994 under the trade name Aleve.

Naproxen sodium solid dose forms up to 275 mg would offer the consumer more choice of analgesics at the general sales level. The pain category is hugely diverse, treating many complaints and yet consumers have limited genuine choice of analgesic. Naproxen sodium would offer consumers a new analgesic compound with unique features and benefits:-

- longer-lasting pain relief
- less tablets per day
- fast acting
- toxicity comparable to placebo at OTC doses

Additionally, for current consumers of naproxen sodium 275 mg availability at general sales level is very likely to deliver considerable cost savings.

Naproxen has a longer half-life than ibuprofen and so is expected to offer consumers longer-lasting pain relief. This longer-lasting claim has previously been approved for Aleve. This effect is reflected in the recommended dosing schedules for the compounds – while ibuprofen 200 mg is recommended to be taken every 4 – 6 hours, naproxen sodium is recommended to be taken every 6 – 12 hours. With this longer duration of action, use of naproxen for mild-to-moderate analgesia may lead to the patient requiring fewer tablets per day or per medication episode.

Naproxen sodium is fast-acting, having been shown to start working within 15 minutes.

Occurrences of moderate and severe adverse events with naproxen sodium in an OTC setting were comparable to placebo with no statistically significant differences recorded. The safety profile of the medicine for a ≤ 10 day dosing period was evaluated as “relatively good” is compatible with general sales availability. Low rates of adverse event occurrences (0.003% per patient

exposure) support the Bayer company assessment that “the benefit-risk balance for naproxen sodium remains favourable”.

In November 1999 the Medicines Classification Committee considered that there was no significant difference in safety between naproxen and ibuprofen with OTC use and the classifications of ibuprofen 200 mg and naproxen 250 mg as Pharmacy Medicines were aligned. The classifications have since diverged, with ibuprofen becoming a General Sales Medicine, but this is attributed to the reclassification of ibuprofen having been actively pursued rather than the MCC moving away from its 1999 conclusion.

Studies in many different types of pain have all demonstrated that naproxen sodium is at least as good as, if not more efficacious than, ibuprofen. Ibuprofen is considered the “gold standard” against which other NSAIDs should be judged. There is no detectable difference in the rate of adverse events for OTC dosages of ibuprofen and naproxen, and the risk/benefit profiles of these two medicines in the over-the-counter setting are essentially the same. This being the case, rescheduling of naproxen 250 mg to the same classification as ibuprofen 200 mg is justified.

In terms of efficacy, there are few differences between naproxen and diclofenac, and it is accepted that both are suitable for the treatment of mild-to-moderate pain. However, diclofenac potentially exposes the patient to additional cardiovascular risk at any dosage above the maximum allowed over-the-counter dosage, and may cause more liver-related adverse events. It appears warranted that this medicine would have a more restrictive classification than naproxen sodium, as is proposed by this submission.

Naproxen provides equivalent-to-superior pain relief compared to paracetamol, and the pain relief provided is of longer duration. Adverse events are also relatively similar for naproxen and paracetamol, more particularly for OTC-type complaints requiring lower doses. Conversely, gastrointestinal adverse effects are more commonly reported for naproxen with complaints such as osteoarthritis that often require higher doses.

In summary, naproxen sodium at doses of 220 mg and higher has been demonstrated as efficacious for various pain states, and a number of Health Authorities around the world have concluded that naproxen sodium 220 mg or 275 mg is a safe and effective analgesic/antipyretic for OTC use. The rate and severity of adverse events associated with OTC naproxen are similar to those associated with placebo, and the available data indicates that this medicine compares favourably with other analgesics available over-the-counter. Specifically, the discussion above has demonstrated that naproxen sodium at OTC strengths compares favourably with both ibuprofen and paracetamol.

Reclassification of naproxen sodium 275 mg to General Sales Medicine is justified on the basis that it appears very unlikely to expose the consumer to additional risks compared to the analgesics currently available while offering significant benefits such as extended duration of efficacy, rapid onset of action, less frequent dosing, greater choice, more convenience and possible cost reductions.

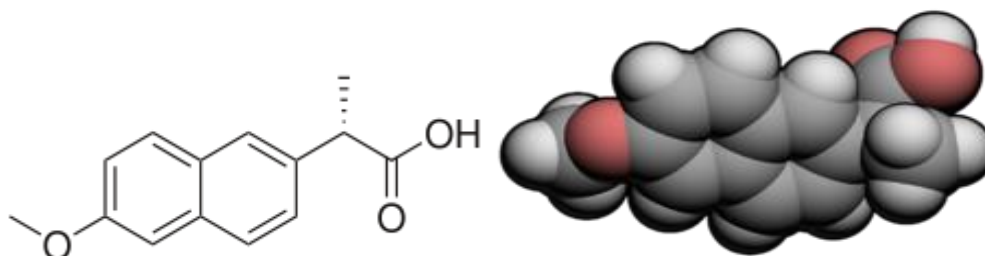
PART A

This submission to the New Zealand Medicines Classification Committee seeks rescheduling of naproxen sodium 275 mg oral solid dose forms from the current classification of Pharmacy Medicine to General Sales Medicine.

Solid dose forms containing 275 mg of naproxen sodium effectively deliver 250 mg naproxen as the sodium salt.

A1. Name of the Medicine

The International Non-Proprietary Name of the active ingredient to be reclassified is naproxen sodium. The systematic (IUPAC) name for naproxen is (+)-(S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propanoic acid.



The proprietary or brand name is Naprogesic®.

A2. Name of the Company

This submission is made by:-

Bayer New Zealand Limited
Consumer Care Business Group
P. O. Box 2825
Auckland

Ph: (09) 443-3093

Contact: Ms. Daniela Westphal
Senior Brand Manager - Naprogesic

A3. Dose Forms, Strengths and Pack Sizes

The following existing registered product is proposed for reclassification:-

Naprogesic, naproxen sodium 275 mg film-coated tablets,
packs of 12 and 24

However, at an international level, Bayer has other brand names, other strengths of naproxen sodium tablets and other pack sizes that may be encompassed by this proposal in future. For example, naproxen sodium 220 mg tablets (Aleve[®]) has previously been registered in New Zealand.

A4. Indications

A4.1 Proposed Indications

Naproxen sodium up to 275 mg is proposed as a general sales medicine for all mild-to-moderate (i.e. OTC) categories of pain management. Aleve tablets

(naproxen sodium 220 mg) were approved by Medsafe on 8 July 1999 as an over-the-counter medicine (ultimately Pharmacy Only Medicine) with the indications “For the short-term management of headache, toothache, muscular ache, backache, minor pain of arthritis, dysmenorrhoea, minor aches and pain associated with the common cold and reduction of fever.”

Other non-steroidal anti-inflammatory agents that have general sales status in New Zealand currently are ibuprofen 200 mg and aspirin. It is appropriate to consider the indications applied to these medicines in the general sales setting – these are (taken from the current labelling for Nurofen caplets purchased 8 January 2013[2]):-

.....effective in the temporary relief of pain and/or inflammation associated with:

- headache
- migraine headache
- tension headache
- muscular pain
- period pain
- dental pain
- sinus pain
- back pain
- arthritic pain
- cold and flu symptoms

Reduces fever.

Aspirin is approved for the additional indications of pain associated with sprains and strains, joint pain and tendonitis also have approval for general sales - refer approved labelling for Aspro tablets [3].

Naproxen sodium is approved as a prescription medicine for the following uses (taken from the Synflex data sheet dated 3 October 2007 [1]):-

.....indicated for the treatment of:

- acute musculoskeletal disorders (such as sprains and strains, direct trauma, lumbo-sacral pain, cervical spondylitis, fibrositis, bursitis and tendonitis);
- dysmenorrhoea, uterine pain following I.U.D. insertion;
- dental pain;
- migraine headaches, prophylaxis and acute treatment;
- rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis and acute gout;
- juvenile arthritis

Thus, the potential indications have been developed by combining the approved indications for naproxen sodium and those established for general sales.

The indications proposed for naproxen sodium 275 mg solid dose forms as General Sales Medicines are:-

.....effective in the temporary relief of pain and/or inflammation associated with:

- **headache**
 - **migraine headache**
 - **tension headache**
 - **muscular pain**
 - **period pain**
 - **dental pain**
 - **back pain**
 - **arthritic pain**
 - **pain associated with sprains and strains**
 - **aches and pains associated with cold and flu**
 - **joint pain**
 - **tendonitis**
- Reduces fever.**

A4.2 Proposed Dosage

The current Naprogenic dosage recommendation for dysmenorrhoea, as stated on pack, is:-

At the first sign of period pain or menstrual bleeding (whichever occurs first), take 2 tablets with food, followed by one tablet every 6 – 8 hours as required. The total daily dosage should not exceed 5 tablets.

This is essentially the same dosage currently recommended in the Synflex data sheet for all other indications considered appropriate for the proposed general sales medicine [1]:-

Adults

Acute musculoskeletal disorders

The recommended dosage is 550mg at once, then 275mg three or four times daily as needed; most patients will require only seven days treatment but some patients may require up to fourteen days treatment.

Dysmenorrhoea

The recommended dosage is 550mg initially followed by 275mg three or four times daily as needed.

Acute treatment of migraine

The recommended dosage is 825mg (three 275mg tablets) at the first symptom of an impending attack. An additional 275-550mg can be taken throughout the day, if necessary, but not within 30 minutes of administration of the initial dose. The total dose of 1375mg per day should not be exceeded.

Rheumatoid arthritis, osteoarthritis and ankylosing spondylitis

Maintenance dose is usually 550mg per day taken in two doses at 12-hour intervals i.e. 275mg usually given with the morning meal and 275mg about 12 hours later. Dosage adjustment within the range 550-1100mg/day maintaining 12-hourly administration may be employed.

For the patient who requires 825mg per day and whose night-time pain and/or morning stiffness are most troublesome, 550mg should be taken before retiring and 275mg upon awakening. For the patient whose day-time pain and reduced mobility are most troublesome, 550mg should be taken upon awakening and 275mg upon retiring.

While ultimately dosage will have to be evaluated and approved by Medsafe, ***the current dosage recommendations for dysmenorrhoea appear suitable to be applied to most indications proposed for the general sales medicine.***

The key statement within the dosage recommendation is that further dosing is on an “as required” basis, maintaining the OTC principle of only taking as much medicine as needed.

Note that this dosage recommendation includes a loading dose of 2 tablets, followed by a single tablet at 6 – 8 hour intervals up to a maximum of 5 tablets per day. This dosage recommendation is very similar to that currently recommended for ibuprofen 200 mg tablets (2 tablets initially, followed by one tablet every 4 – 6 hours up to a maximum of 6 tablets [2]). There has been discussion within the pharmaceutical/medicinal community in the past that consumers perceive they should always take 2 tablets for OTC analgesics. However, as ibuprofen has been available in New Zealand as a General Sales Medicine since 2004, it is apparent that the concept of a loading dose followed by a single tablet treatment is well established for NSAID-type analgesics in New Zealand at the moment, and this proposal for naproxen sodium introduces nothing new to the market in this regard.

A5. Classification

A5.1 Current Classification

The current classification of naproxen, taken from the Medsafe Web site on 8 January 2013, is:-

| | |
|---|---------------|
| Naproxen, except when specified elsewhere in this schedule | Prescription |
| Naproxen, in solid dose form containing 250 mg or less per dose form in packs of not more than 30 tablets or capsules | Pharmacy Only |

This Pharmacy Only Medicine classification was recommended by the Medicines Classification Committee at its November 1999 meeting, and subsequently enacted by Gazette notice. Thus, the medicine has been sold as a Pharmacy Medicine in New Zealand for 13 years without providing cause for concern, suggesting that consumers can use this medicine effectively and safely with minimal supervision from a healthcare professional.

The fundamental premise of this proposal to reschedule naproxen is that naproxen 250 mg is sufficiently similar to ibuprofen 200 mg in terms of efficacy and safety that the same classifications can be applied to both substances. Thus, comparison of the current classifications of ibuprofen and naproxen is instructive:-

The current classification of ibuprofen, taken from the Medsafe Web site on 8 January 2013, is:-

| | |
|---|--------------|
| Ibuprofen, except when specified elsewhere in this schedule | Prescription |
| Ibuprofen, for oral use in tablets or capsules containing up to 400 mg per dose form and in packs containing not more than 50 dose units and that have received the consent of the Minister or the Director-General to their distribution as restricted medicines and that are sold in the manufacturer's original pack labeled for use by adults and children over 12 years of age | Restricted |

Ibuprofen, for oral use in liquid form with a recommended daily dose of not more than 1.2 grams for the relief of pain and reduction of fever or inflammation when sold in the manufacturer's original pack containing not more than 8 grams;
for oral use in solid dose form containing not more than 200 mg per dose form and with a recommended daily dose of not more than 1.2 grams when sold in the manufacturer's original pack containing not more than 100 dose units, except in divided solid dosage forms for oral use containing 200 mg or less per dose form with a recommended daily dose of not more than 1.2 grams and when sold in the manufacturer's original pack containing not more than 25 dose units

Pharmacy Only

Ibuprofen, for external use;
in divided solid dosage forms for oral use containing 200 mg or less per dose form with a recommended daily dose of not more than 1.2 grams and when sold in the manufacturer's original pack containing not more than 25 dose units

General Sale

Ibuprofen 200 mg oral presentations were considered by the Medicines Classification Committee at its November 2003 meeting. The committee recommended rejection of the proposal, but the Minister's delegate did not accept this recommendation on the basis of an independent review [24], and the change was subsequently enacted by Gazette notice. A challenge to this classification, proposing that the Pharmacy Medicine classification be reinstated, was considered at the June 2006 MCC meeting but not accepted. Thus, ibuprofen 200 mg tablets and capsules have been sold as general sales medicines in New Zealand for 9 years without providing sufficient cause for concern to reconsider this classification. It is apparent that New Zealand consumers can use ibuprofen 200 mg effectively and safely with no supervision from a healthcare professional.

Given that the current classifications specify that ibuprofen must be sold in the manufacturer's original pack, it is clear that the classification is intended to encompass criteria for the medicine as stipulated by Medsafe. The labelling requirements for both naproxen and ibuprofen are relevant.

As of 8 January 2013, there are no requirements on the Medsafe Labelling Statements Database specifically for naproxen or for non-steroidal anti-inflammatory agents. However, Medsafe have the following requirements to be included in data sheets for oral non-steroidal anti-inflammatory agents that have a Prescription or Restricted classification:-

Contraindicated in patients with gastrointestinal ulceration, haemorrhagic diathesis, asthma.
Relatively contraindicated in liver dysfunction.
Dosage should be minimised in the elderly and in patients with renal impairment.

The labelling requirements for solid dose forms of ibuprofen, taken from the Labelling Statements Database on the Medsafe Web site on 8 January 2013, are:

| | |
|--|---|
| <p>When sold as a General Sale Medicine in a solid oral dose form</p> | <p>Do not use in children under 6 years old except on doctor's advice. Do not use [this product/insert name of product] if you are aged 65 years or over except on doctor's advice. <i>(This statement is not required on products containing ibuprofen indicated exclusively for the treatment of dysmenorrhoea)</i> Do not use if you have a stomach ulcer. Do not use if you have asthma except on doctor's advice. Do not use if you are allergic to aspirin or ibuprofen except on doctor's advice. Do not use if you are allergic to [other] anti-inflammatory medicines. Do not exceed the maximum stated dose. Do not use for more than a few days at a time except on doctor's advice. Do not use with other medicines you are taking regularly except on doctor's advice. Consult a healthcare professional before use if you have kidney problems or impaired renal function. Do not use at all during the last 3 months of pregnancy. Do not use [this product/insert name of the product] during the first 6 months of pregnancy, except on doctor's advice.</p> |
| <p>When sold as a Pharmacy-only Medicine in a solid oral dose form</p> | <p>Do not use if you have a stomach ulcer. Do not use if you have asthma except on doctor's advice. Do not use if you are allergic to aspirin or ibuprofen except on doctor's advice. Do not use if you are allergic to [other] anti-inflammatory medicines. Do not exceed the maximum stated dose. Do not use for more than a few days at a time except on doctor's advice. Do not use with other medicines you are taking regularly except on doctor's advice. Consult a healthcare professional before use if you have kidney problems or impaired renal function. Do not use at all during the last 3 months of pregnancy. Do not use [this product/insert name of the product] during the first 6 months of pregnancy, except on doctor's advice.</p> |

| | |
|--|---|
| When sold as a Restricted Medicine in a solid oral dose form | <p>Do not use in children under 12 years old.</p> <p>Do not use if you have a stomach ulcer.</p> <p>Do not use if you have asthma except on doctor's advice.</p> <p>Do not use if you are allergic to aspirin or ibuprofen except on doctor's advice.</p> <p>Do not use if you are allergic to [other] anti-inflammatory medicines.</p> <p>Do not exceed the maximum stated dose.</p> <p>Do not use for more than a few days at a time except on doctor's advice.</p> <p>Do not use with other medicines you are taking regularly except on doctor's advice.</p> <p>Consult a healthcare professional before use if you have kidney problems or impaired renal function.</p> <p>Do not use at all during the last 3 months of pregnancy.</p> <p>Do not use [this product/insert name of the product] during the first 6 months of pregnancy, except on doctor's advice.</p> |
|--|---|

Essentially, the OTC labelling requirements for ibuprofen encompass all the data sheet warnings required for non-steroidal anti-inflammatory agents and expand upon them, as would be expected for a less stringently classified medicine. Furthermore, additional restrictions on the patient population have been added to allow for the General Sale classification for ibuprofen, in that the very young and the elderly have been excluded. Labelling requirement proposals for naproxen are discussed in Sections A7 and A8.

The current classification for aspirin is:-

| | |
|---|---------------|
| Aspirin, for injection; when combined with caffeine, paracetamol or salicylamide | Prescription |
| Aspirin, in slow release forms; in enteric coated forms containing more than 300 mg per dose form; except when specified elsewhere in this schedule | Pharmacy Only |
| Aspirin, except when specified in the First Schedule to the Medicines Regulations 1984 | General Sales |

Aspirin is recognised as a unique non-steroidal anti-inflammatory, and its classification as something of a historical artefact. Nonetheless, the general sales classification of aspirin has been challenged a number of times, and despite these challenges the medicine today has a general sales category that contains neither a daily dose restriction nor a pack size restriction. Despite the lack of restrictions and absence of healthcare professional supervision, consumers appear to use the product safely and effectively – there were 158

reports implicating aspirin, including 5 deaths, to the SMARS database in the last 10 years (1/1/2003 – 31/12/2012).

A5.2 Proposed Classification

The classification sought for naproxen is (changes are in blue):-

Naproxen, except when specified elsewhere in this schedule **Prescription**

Naproxen, in solid dose form containing 250 mg or less per dose form in packs of more than 25 but not more than 30 tablets or capsules, or if the daily dose exceeds 1.25 grams or if not sold in the manufacturer's original pack **Pharmacy Only**

Naproxen, in solid dose form for oral use containing 250 mg or less per dose form with a recommended daily dose of not more than 1.25 grams and when sold in the manufacturer's original pack containing not more than 25 tablets or capsules **General Sale**

The intention of the proposed change is to create a general sales category of naproxen solid dose forms up to 250 mg that is equivalent to the current general sales category for ibuprofen tablets or capsules. At its meeting in April 2010, the Medicines Classification Committee agreed that 5 day's supply is sufficient for short-term use and does not promote chronic usage. As such, 5 day supply is considered appropriate for an OTC analgesic. The proposed pack size is consistent with this view.

A similar proposal will be submitted in Australia.

A5.3 Classification Status in Other Countries

Analgesic preparations, including ibuprofen, naproxen and other non-steroidal anti-inflammatory medicines, are available globally as both prescription and OTC medicines. The classification is usually determined by strength and pack size.

The following table presents the legal classification of naproxen, and in some instances ibuprofen, oral presentations in selected countries.

Status of Naproxen and Ibuprofen Oral Presentations in Selected Countries

| Country | Current Classification | Year of Switch from Prescription |
|-----------|---|----------------------------------|
| Australia | <p>Schedule 2 (Pharmacy Medicine)</p> <p>NAPROXEN in divided preparations containing 250 mg or less of naproxen per dosage unit in packs of 30 or less dosage units.</p> <p>IBUPROFEN in preparations for oral use when labelled with a recommended daily dose of 1200 mg or less of ibuprofen:</p> <p>(b) in divided preparations, each containing 200 mg or less of ibuprofen, in packs of not more than 100 dosage units except when:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) as the only therapeutically active constituent other than an effervescent agent; (ii) packed in blister or strip packaging or in a container with a child-resistant closure; (iii) in a primary pack containing not more than 25 dosage units; (iv) not labelled for the treatment of children 6 years of age or less; and (v) compliant with the requirements of the <i>Required Advisory Statements for Medicine Labels</i>. <p>Schedule 3 (Pharmacist Only Medicine)</p> <p>IBUPROFEN in divided preparations, each containing 400 mg or less of ibuprofen in a primary pack containing not more than 50 dosage units when labelled:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) with a recommended daily dose of 1200 mg or less of ibuprofen; and (b) not for the treatment of children under 12 years of age, <p>except when included in or expressly excluded from Schedule 2.</p> <p>Schedule 4 (Prescription Medicine)</p> <p>NAPROXEN except when included in Schedule 2.</p> <p>IBUPROFEN except:</p> <ul style="list-style-type: none"> b) when included in or expressly excluded from Schedule 2 or 3; or | 1990 |

| | | |
|-------------|--|---------|
| USA | OTC - Naproxen as internal analgesic / antipyretic with an adult dosage of 200mg / 8-12 hours (oral). | 1994 |
| | OTC - Ibuprofen Adult dosage is 200mg every 4-6 hours. Migraine indication added in 2000. | 1984 |
| Canada | OTC - Naproxen sodium 220 mg | 1999 |
| | - Ibuprofen | 1989 |
| Austria | OTC – Naproxen for internal use up to 200mg per dose and 600mg per day. For children under 12 years on medical prescription only. | 1996 |
| Belgium | OTC – Naproxen 220mg is OTC for adults and children over 12 years of age. Maximum daily dose = 660mg. | Unknown |
| France | Not relevant – no products registered. | |
| Germany | OTC – naproxen for light to moderate pain and fever. In 2002, single dose increased to 250mg; maximum daily dose to 750mg; maximum pack size to 7500mg. | 2001 |
| | OTC – Ibuprofen, from July 1998, the allowed maximum dose was raised to 400mg (instead of 200mg) and the maximum daily dose to 1200mg (instead of 800mg). As from 1 July 2005, ibuprofen became available without a prescription for the treatment of migraine headaches with and without aura | 1989 |
| Holland | OTC - 220 mg naproxen-sodium was switched to non-prescription status in 1997. In 2007, the 550 mg version was switched from Rx to OTC. Large packs since 2010 only available in pharmacies. | 1997 |
| Ireland | Prescription - naproxen | |
| Norway | OTC - Naproxen oral 20 tablets x 250mg to be used to treat menstrual pain. | 1996 |
| Singapore | OTC - Naproxen sodium tablets 220mg | 2003 |
| Spain | OTC - naproxen 200mg (consumer advertising allowed). Maximum daily dose 600mg. For adults and children over 16 only. | 1996 |
| Sweden | OTC - naproxen | Unknown |
| Switzerland | OTC – Naproxen topical and oral forms, tablets 200 mg, daily dose 600 mg | 1999 |
| UK | OTC – Naproxen 250mg switched to non-prescription (Pharmacy-only) status for the treatment of primary dysmenorrhoea in women aged between 15 and 50 years. Maximum strength | 2007 |

| | | |
|--|--|------|
| | <p>250mg, maximum dose 500mg, maximum daily dose 750mg, maximum pack size 9 tablets, maximum duration of treatment 3 days</p> <p>OTC – Ibuprofen, maximum dose 400mg. Prolonged release preparations: maximum dose 600mg. Maximum daily dose 1200mg. In 1995, 200mg ibuprofen became GSL in pack size of 12 or under, in 1999 it was increased to pack size of 16.</p> | 1983 |
|--|--|------|

Table adapted from AESGP/WSMI publications <http://www.aesgp.be> status 9 January 2013 and data on file.

These figures demonstrate that during the 1990’s there was a world-wide trend towards reduced restriction of oral naproxen, and that by the year 2000 most large European and Scandinavian countries, Canada, USA, Australia and New Zealand all had naproxen available as an over-the-counter medicine.

In most instances this trend embraced classifications where the customer can self-select and purchase the product without the necessary intervention of a healthcare professional. However, there has been little change in the last 12 years, apart from the United Kingdom and Singapore. With the additional safety information and consumer-led experience gained during this time, Bayer believes it is now appropriate to consider further down-scheduling of the naproxen in New Zealand.

In New Zealand, where there are more classification categories available, there has been a general trend in the last decade towards progressive down-scheduling of NSAID’s, as illustrated by the following table:-

Timeline for Reclassification of NSAID’s in New Zealand

| Date of MCC Meeting | Medicine Considered | Recommendation (accepted by the Minister’s delegate unless further commented on) |
|----------------------------|------------------------------|--|
| November 1999 | Naproxen 250 mg | From Restricted to Pharmacy Medicine with a pack size restriction of 30 dose units for all OTC indications |
| November 2002 | Diclofenac potassium 12.5 mg | From Restricted to Pharmacy Medicine with a pack size restriction of 20 dose units |

| | | |
|---------------|------------------------------|---|
| May 2003 | Ibuprofen topical | Pharmacy to General Sales Medicine |
| November 2003 | Ibuprofen 200 mg | Proposal for Pharmacy to General Sales Medicine with a pack size restriction of 25 dose units – MCC recommended no change, but it was accepted by the Minister’s delegate |
| June 2006 | Ibuprofen 400mg | Prescription to Pharmacist Only Medicine |
| June 2006 | Ibuprofen 200 mg | Proposal for General Sales Medicine to Pharmacy Medicine – MCC recommended no change, which was upheld. |
| February 2007 | Diclofenac potassium | Maximum daily dose for Pharmacy Medicine set at 75 mg |
| February 2007 | Ibuprofen 200mg | Pharmacy Medicine – maximum daily dose set at 120 mg and maximum pack size at 100 dose units |
| November 2009 | Diclofenac potassium 12.5 mg | Proposal to increase Pharmacy Medicine maximum pack size from 20 to 40 dose units – MCC recommended no change, which was upheld |
| April 2010 | Diclofenac potassium 12.5 mg | Increase Pharmacy Medicine maximum pack size from 20 to 30 dose units |

Table adapted from <http://www.medsafe.govt.nz> status 9 January 2013

Clearly there has been a trend in New Zealand over the last decade or so towards lighter regulation for OTC NSAID’s that has included less restrictive classifications, broadening allowed indications, increasing OTC strengths and increasing allowed pack sizes. A similar trend has also been observed for Australia [25].

A6. Extent of Usage

A6.1 Usage in New Zealand

Naprogesic, the OTC version of naproxen sodium 275 mg originally registered by Roche Products (New Zealand) Limited, was approved in New Zealand in July 1986 for the treatment of dysmenorrhoea, with final approvals as a Restricted Medicine probably occurring in 1988. Sales of the product in New Zealand for the last four years were:-

| Volume – units | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 12 tabs | 13,588 | 13,225 | 11,299 | 8,689 |
| 24 tabs | 11,067 | 11,252 | 10,617 | 9,743 |
| Total no. tabs (000s) | 428.6 | 428.7 | 390.4 | 338.1 |

No naproxen presentations have been registered as OTC medicines in New Zealand and only three naproxen sodium products have been registered - Aleve 220 mg tablets, Naprogesic 275 mg tablets and Sonaflam 275 mg tablets (reference www.medsafe.govt.nz). Sonaflam sales are presented in Section A9, and the combined sales of these two products represent total usage of naproxen sodium as an OTC medicine.

The SMARS database in New Zealand makes no differentiation between strengths of naproxen, or prescription vs. OTC medication, making an estimate of the number of adverse events attributable to the sales above impossible. However, during this time Bayer New Zealand has not received any notifications of adverse events occurring for the product.

Sales in Australia over this time were:-

| Volume – units | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 12 tabs | 160,302 | 156,144 | 145,904 | 126,432 |
| 24 tabs | 312,750 | 322,110 | 319,010 | 312,130 |
| Total no. tabs (000s) | 9,429.6 | 9,604.3 | 9,326.0 | 9,008.3 |

Over these four years and over 35 million tablets sold, Bayer Australia Limited received a total of 18 reports of adverse events. Even allowing for under-

reporting, this is a very low rate of adverse events and points to the very good safety profile of naproxen at low dosages.

A6.2 Usage World-Wide

Bayer's world-wide sales volumes of naproxen sodium formulations for intervals of the last three years were [4,5]:

| Interval | SALES VOLUMES Dose Forms (tablet, capsule, suppository, etc.) |
|----------------------------|--|
| 11-Jan-2009 to 10-Jan-2010 | 2,900,039,247 |
| 11-Jan-2010 to 10-Jan-2011 | 3,578,169,426 |
| 2-Aug-2011 to 01-Aug-2012 | 4,086,166,225 |

Sales volumes are increasing rapidly, primarily due to the sales growth of Aleve in the United States of America. Over these same periods, 500 medically confirmed ADR reports and 16,554 non-medically confirmed ADR reports were received. ADR reports have increased considerably in the last reporting period due to the company decision to start capturing reports in social media. This represents an ADR reporting rate per dose form of approximately 0.0016%

Although hampered by considerable variations in use, such as duration and/or frequency, total number of treatment courses has been estimated as [4,5]:-

| Interval | PATIENT EXPOSURES Dose Forms (tablet, capsule, suppository, etc.) |
|----------------------------|--|
| 11-Jan-2009 to 10-Jan-2010 | 168,772,277 |
| 11-Jan-2010 to 10-Jan-2011 | 177,348,712 (oral dose forms only) |
| 2-Aug-2011 to 01-Aug-2012 | 203,532,800 (oral dose forms only) |

The ADR reporting rate per patient exposure is approximately 0.003%. These low rates of adverse event occurrences support the Bayer company assessment that “the benefit-risk balance for naproxen sodium remains favourable” [5].

A7. Labelling

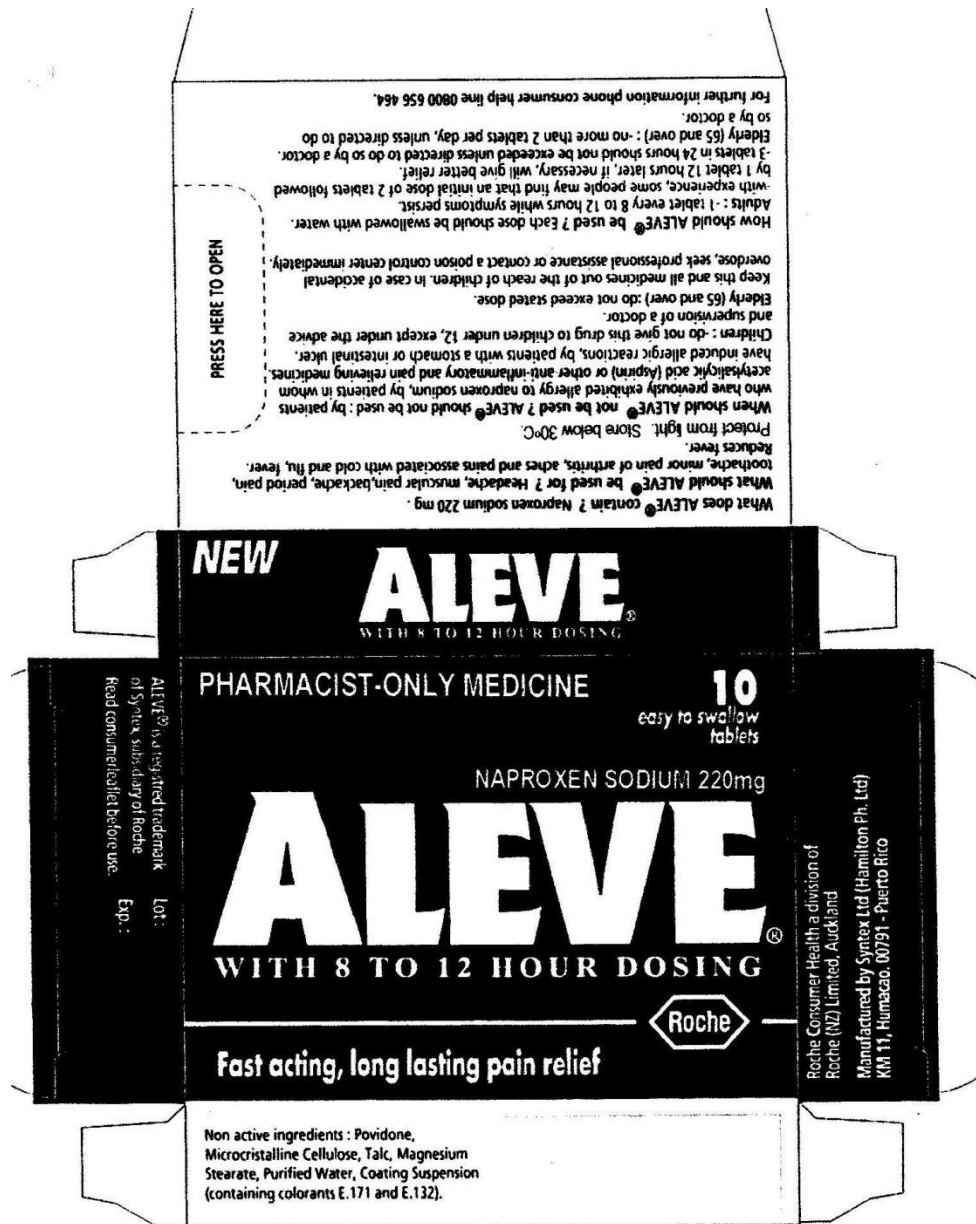
The currently approved label in New Zealand and Australia for Naprogesic is:



While meeting current New Zealand and Australian medicines labelling requirements, this label is not considered adequate for general sales usage. A totally new label, possibly incorporating a new design, is envisaged. The label would incorporate performance-based labelling design and include all the warning statements and other features discussed in Section A8. As with other analgesic medicines currently available for General Sales in New Zealand, a pack insert is not intended to be supplied with the medicine – thus, it is accepted that the label of the product needs to communicate clearly and fully to the consumer. Any label developed would be tested for legibility and comprehension, and adjusted as necessary, before being finalised.

One possible design for the label would be the current Aleve label design, as shown below with firstly the current design from the United States and then the label that was approved in New Zealand:-





Furthermore, Consumer Medicine Information will be developed for the product and posted on the Medsafe Web site, so that full information is available to the public. This Consumer Medicine Information would be based on the current Bayer Company Core Data Sheet [6], and include all warnings discussed in Section A8. A draft of the proposed Consumer Medicine Information is provided in Appendix 1.

A8. Proposed Warnings

As mentioned in Section A5.1 there are currently no required warning statements for naproxen or non-steroidal anti-inflammatory agents in the Medsafe Labelling Statements Database.

When considering appropriate warnings for naproxen as a general sales medicine, two primary sources have been referenced. Firstly, there are the required warnings for ibuprofen in the Medsafe Labelling Statements Database. The required warnings for ibuprofen in New Zealand are:-

Ibuprofen

| | |
|--|---|
| <p>When sold as a General Sale Medicine in a solid oral dose form</p> | <p>Do not use in children under 6 years old except on doctor's advice. Do not use [this product/insert name of product] if you are aged 65 years or over except on doctor's advice. <i>(This statement is not required on products containing ibuprofen indicated exclusively for the treatment of dysmenorrhoea)</i> Do not use if you have a stomach ulcer. Do not use if you have asthma except on doctor's advice. Do not use if you are allergic to aspirin or ibuprofen except on doctor's advice. Do not use if you are allergic to [other] anti-inflammatory medicines. Do not exceed the maximum stated dose. Do not use for more than a few days at a time except on doctor's advice. Do not use with other medicines you are taking regularly except on doctor's advice. Consult a healthcare professional before use if you have kidney problems or impaired renal function. Do not use at all during the last 3 months of pregnancy. Do not use [this product/insert name of the product] during the first 6 months of pregnancy, except on doctor's advice.</p> |
| <p>When sold as a Pharmacy-only Medicine in a solid oral dose form</p> | <p>Do not use if you have a stomach ulcer. Do not use if you have asthma except on doctor's advice. Do not use if you are allergic to aspirin or ibuprofen except on doctor's advice. Do not use if you are allergic to [other] anti-inflammatory medicines. Do not exceed the maximum stated dose. Do not use for more than a few days at a time except on doctor's advice. Do not use with other medicines you are taking regularly except on doctor's advice. Consult a healthcare professional before use if you have kidney problems or impaired renal function.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Do not use at all during the last 3 months of pregnancy. Do not use [this product/insert name of the product] during the first 6 months of pregnancy, except on doctor's advice.</p> |
| When sold as a Restricted Medicine in a solid oral dose form | <p>Do not use in children under 12 years old. Do not use if you have a stomach ulcer. Do not use if you have asthma except on doctor's advice. Do not use if you are allergic to aspirin or ibuprofen except on doctor's advice. Do not use if you are allergic to [other] anti-inflammatory medicines. Do not exceed the maximum stated dose. Do not use for more than a few days at a time except on doctor's advice. Do not use with other medicines you are taking regularly except on doctor's advice. Consult a healthcare professional before use if you have kidney problems or impaired renal function. Do not use at all during the last 3 months of pregnancy. Do not use [this product/insert name of the product] during the first 6 months of pregnancy, except on doctor's advice.</p> |

Secondly, RASML 4 determines the current labelling warning statements for products in Australia. The current requirements are:-

| Substance | Conditions | Warnings Required |
|----------------------------|---|---|
| Naproxen (Entry 1 of 2) | When: a. included in a Schedule to the SUSDP; and b. the preparation is indicated exclusively for the treatment of dysmenorrhoea. | 126, 127, 149, 130, 159, 160 |
| Naproxen (Entry 2 of 2) | When: a. included in a Schedule to the SUSDP; and b. the preparation is NOT indicated exclusively for the treatment of dysmenorrhoea. | 126, 127, 149, 130, 159, 160, 176 |

- 126 Do not use [this product/insert name of product] if you have a stomach ulcer.
- 127 Do not use [this product/insert name of product] if you are allergic to [insert name substance] or other anti-inflammatory medicines.
- 130 Unless a doctor has told you to, do not use [this product/insert name of product] if you have asthma.
- 149 Unless a doctor has told you to, do not use [this product/insert name of product] with other medicines containing [insert name of substance] or other anti-inflammatory medicines.

- 159 If you get an allergic reaction stop taking and see your doctor immediately.
- 160 Do not use for more than a few days at a time unless a doctor has told you to. Do not exceed the recommended dose. Excessive use can be harmful.
- 176 Do not use [this product/insert the name of the product] during the first 6 months of pregnancy, except on doctor's advice. Do not use at all during the last 3 months of pregnancy.

Compare the RASML 4 requirements for ibuprofen:-

| Substance | Conditions | Warnings Required |
|-----------------------------|---|---|
| Ibuprofen (Entry 1 of 4) | For the purpose of exclusion from the Schedules to the SUSDP, when the preparation is for oral use and is indicated exclusively for the treatment of dysmenorrhoea. | 126, 127, 151, 130, 131, 132, 159, 160 |
| Ibuprofen (Entry 2 of 4) | For the purpose of exclusion from the Schedules to the SUSDP, when the preparation is for oral use and is NOT indicated exclusively for the treatment of dysmenorrhoea. | 126, 127, 151, 130, 131, 132, 159, 160, 176 |
| Ibuprofen (Entry 3 of 4) | When: a. included in a Schedule to the SUSDP; and b. the preparation is NOT indicated exclusively for the treatment of dysmenorrhoea. | 126, 127, 149, 130, 159, 160 |
| Ibuprofen (Entry 4 of 4) | When: a. included in a Schedule to the SUSDP; and b. the preparation is indicated exclusively for the treatment of dysmenorrhoea. | 126, 127, 149, 130, 159, 160, 176 |

Essentially the warnings are the same for ibuprofen as they are for naproxen, except that there are two additional warnings for general sales medicines that restrict the very young and the elderly that reflect the warnings for the general sales category in New Zealand.

- 131 Unless a doctor has told you to, do not use [this product/insert name of product] in children 6 years of age or less.
- 132 Unless a doctor has told you to, do not use [this product/insert name of product] if you are aged 65 years or over.

Furthermore, a draft RASML 6 has now been consulted on and is considered likely to come into use in the near future. The draft contained the following requirements for naproxen:-

| Substance | Conditions | Warnings Required |
|----------------------------|---|---|
| Naproxen (Entry 1 of 2) | When: (a) included in a Schedule to the SUSMP; and (b) the preparation is indicated exclusively for the treatment of dysmenorrhoea. | 126, 127, 149, 130, 159, 160, 192, 200, 201 |
| Naproxen (Entry 2 of 2) | When: (a) included in a Schedule to the SUSMP; and (b) the preparation is NOT indicated exclusively for the treatment of dysmenorrhoea. | 126, 127, 149, 130, 159, 160, 176, 192, 200, 201 |

Three additional warnings are proposed to be added, and warning 149 has been modified. The proposed warnings are below:-

- 192 Ask your doctor or pharmacist before use if you are dehydrated, or have diarrhoea or vomiting.
- 200 Do not use if you have impaired kidney function.
- 201 Do not use if you have heart failure.
- 149 Unless a doctor has told you to, do not use [this product/insert name of product] with other medicines containing [insert name of substance], aspirin or other anti-inflammatory medicines or other medicines that you are taking regularly.

As part of the consultation, the TGA has agreed that warning 192 only applies in paediatric doses, and that the wording should be changed to align with Medsafe requirements.

The RASML 6 proposed changes for ibuprofen are the same as the changes proposed for naproxen. Inclusion of warning 201 reflects the current ARGOM requirement for ibuprofen.

The TGA started a review of the cardiovascular risks associated with NSAIDs in February 2012 [23] that may result in additional or changed warning recommendations. This review is not yet completed.

Like the TGA, the FDA and EMEA have also conducted reviews of NSAIDs recently and made warning recommendations on the basis of these reviews. Effective from April 2010, the FDA mandated labelling changes for all OTC NSAIDs regarding the addition of stomach bleeding warnings [4]. Requirements included that the word NSAID must appear on the PDP (with a footnote), and that the statements below relating to stomach bleeds must appear on the drug facts label and the immediate container label:-

On products labelled for adult use, under the “Warnings” heading:

“Stomach bleeding warning: This product contains an NSAID, which may cause severe stomach bleeding.

This chance is higher if you:

- *are age 60 or older*
- *have had stomach ulcers or bleeding problems*
- *take a blood thinning (anticoagulant) or steroid drug*
- *take other drugs containing prescription or non-prescription NSAIDs (aspirin, ibuprofen, naproxen, or others)*
- *have 3 or more alcoholic drinks every day while using this product*
- *take more or for a longer time than directed*

The addition of these statements in the “Ask a doctor before use:” section:

- the stomach bleeding warning applies to you
- you have a history of stomach problems such as heartburn
- you have high blood pressure, *heart disease*, liver cirrhosis, or *kidney disease*
- *you are taking a diuretic*

The revised statements in the “Stop use and ask a doctor if” section:

- you experience any of the following signs of stomach bleeding: [sub-bullets within this bullet]
 - feel faint
 - vomit blood
 - have bloody or black stools
 - have stomach pain that does not get better

The FDA warnings above that have been italicized are considered to be already included in the currently required Australian or New Zealand warnings.

The EMEA has also undertaken a review of the safety of NSAIDs, and in October 2005 concluded that “No new safety concern has been identified that would

warrant a formal Article 31 referral to the CHMP” for a number of NSAIDs including naproxen, diclofenac and ibuprofen [7], and this view was further upheld in November 2006 [7]. An outcome of this review was an EU-funded independent research project (the SOS project) to further assess and compare the risk of cardiovascular and gastrointestinal events for NSAIDs. In October 2012, the CHMP concluded that evidence from newly available published data sources on the cardiovascular safety of NSAIDs confirmed the findings of previous reviews [8]. For naproxen and ibuprofen the Committee considered that current treatment advice was appropriate, and for diclofenac there appeared a consistent but small increase in the risk of cardiovascular side effects compared with other NSAIDs [8]. This conclusion supports the fundamental hypothesis of this proposal – that naproxen is sufficiently similar to ibuprofen to justify reclassification of naproxen 250 mg to General Sales Medicine.

Like New Zealand at the moment, only ibuprofen is a GSL-classified NSAID in the United Kingdom. The required label statements for ibuprofen in the United Kingdom, last revised in November 2007 (i.e. after the 2006 CHMP review) are [9]:-

Read the enclosed leaflet before taking this product.

Do not take if you:

- *have (or have had two or more episodes of) a stomach ulcer, perforation or bleeding*
- *are allergic to ibuprofen or any other ingredient of the product, aspirin or other related painkillers*
- *are taking other NSAID painkillers, or aspirin with a daily dose above 75 mg*

Speak to a pharmacist or your doctor before taking if you:

- *have or have had asthma, diabetes, high cholesterol, high blood pressure, a stroke, heart, liver, kidney or bowel problems*
- *are a smoker*
- *are pregnant*

If symptoms persist or worsen, consult your doctor.

Package Leaflet wording:

Posology:

Adults, the elderly and children over 12 years: This product is intended for short term use only. You should take the lowest dose for the shortest time necessary to relieve your symptoms. You should not take 'N' for longer than 10 days unless your doctor tells you to. If symptoms persist or worsen consult your doctor.

Warnings:

Medicines such as [product] may be associated with a small increased risk of heart attack ("myocardial infarction") or stroke.

Any risk is more likely with high doses and prolonged treatment. Do not exceed the recommended dose or duration of treatment [x days OTC products only]. If you have heart problems, previous stroke or think that you might be at risk of these conditions (for example if you have high blood pressure, diabetes or high cholesterol or are a smoker) you should discuss your treatment with your doctor or pharmacist.

X belongs to a group of medicines which may impair fertility in women. This effect is reversible on stopping the medicine. It is unlikely that X, used occasionally, will affect your chances of becoming pregnant, however, tell your doctor before taking this medicine if you have problems becoming pregnant

Side effects:

Medicines such as [product] may be associated with a small increased risk of heart attack ("myocardial infarction") or stroke.

SELECTED SUGGESTED PATIENT INFORMATION LEAFLET (PIL) WORDING REGARDING USE WITH LOW DOSE ASPIRIN, AND GASTROINTESTINAL EFFECTS:

LOW DOSE ASPIRIN:

Do not take this medicine if you are taking aspirin at doses of above 75mg daily. If you are on low-dose aspirin (up to 75mg daily) speak to your doctor or pharmacist before you take [PRODUCT].

GASTROINTESTINAL EFFECTS:

If you suffer from any of the following at any time during your treatment STOP TAKING the medicine and *seek immediate medical help*:

- Pass blood in your faeces (stools/motions)
- Pass black tarry stools
- Vomit any blood or dark particles that look like coffee grounds

STOP TAKING the medicine and *tell your doctor if you experience*:

- Indigestion or heartburn
- Abdominal pain (pains in your stomach) or other abnormal stomach symptoms

The MHRA warnings above in italics are considered to be already included in the currently required Australian or New Zealand warnings.

Comparing the current Australian and New Zealand warnings with those for the United States and the United Kingdom, the primary differences are:-

1. the stomach ulcer warning is stronger in the USA and UK, including other stomach problems such as heartburn
2. Liver disease is included for the USA and UK
3. The heart failure warning is stronger in the USA and UK, including such things as diabetes, high cholesterol, high blood pressure and stroke.

Last, but by no means least, New Zealand currently has ibuprofen included as part of the medicines monitoring programme, due to concerns regarding the potential safety issues of hypokalaemia and renal tubular acidosis.

In summary, a number of NSAID reviews have been or are being conducted throughout the world with variable outcomes. While some jurisdictions consider current warnings sufficient, others are implementing additional warnings but the additional warnings required are not consistent. Furthermore, additional safety data analysis such as the SOS project [14, 15, 16] does not assist in determining if some of these warnings have more merit than others e.g. drinking alcohol vs. smoking. Some of the required warnings seem particularly difficult to justify, such as the USA requirement to put “NSAID” on the front panel (see USA Aleve labelling in Section A7), making large assumptions that this abbreviation means something to American consumers.

Being mindful of the imminent arrival of ANZTPA and taking into account the warnings required for ibuprofen in New Zealand and the warnings likely to be required in Australia in the near future (RASML 6), the following warnings are proposed for naproxen as a general sales pain medicine in New Zealand (changes from the current ibuprofen requirements are highlighted):-

Do not use in children under 6 years old except on doctor's advice.

Do not use this product if you are aged 65 years or over except on doctor's advice.

Do not use if you have a stomach ulcer.

Do not use if you have heart failure.

Do not use if you have kidney problems or impaired renal function.

Do not use if you have asthma except on doctor's advice.

[Do not use if you are allergic to aspirin or ibuprofen except on doctor's advice]. *Warning to be deleted*

Do not use if you are allergic to naproxen or other anti-inflammatory medicines.

If you get an allergic reaction, stop taking and see your doctor.

Do not use for more than a few days at a time except on doctor's advice.'

Do not exceed the recommended dose. Excessive use can be harmful.

Do not use this product with other medicines containing naproxen, aspirin or other anti-inflammatory medicines or with other medicines you are taking regularly except on doctor's advice.

Do not use at all during the last 3 months of pregnancy.

Do not use [this product/insert name of the product] during the first 6 months of pregnancy, except on doctor's advice.

Naturally, should the current TGA review of NSAIDs result in additional required warnings, it is expected that such additional warnings would also be considered in New Zealand.

Taking these proposed warnings into account, a comparison of various OTC analgesics is tabulated on the next page. It is clear from this table that the warnings being proposed for naproxen sodium 275 mg as a general sales medicine are consistent with the required warnings for other general sales analgesics already available in New Zealand. These other medicines are used effectively and safely by New Zealand consumers without healthcare professional supervision. General sales naproxen sodium 275 mg would not present consumers with new challenges, in that precautions currently unfamiliar to analgesics would not be introduced by the reclassification of this medicine as proposed.

Comparison of Regulated Restrictions of Selected Solid Dose Form OTC Analgesic Characteristics
(current proposal in italics)

| | Naproxen | Ibuprofen | Diclofenac | Aspirin | Paracetamol |
|-------------------------------------|--|---|--|--|--|
| Max strength | PM - 250 mg per tab/cap <i>GSM - 250 mg per tab/cap</i> | RM – 400 mg per tab/cap PM – 200 mg per tab/cap GSM – 200 mg per tab/cap | RM – more than 12.5 mg up to 25 mg PM – 12.5 mg | RM – SR forms, enteric coated forms with more than 300mg | PM – 500 mg per tab/cap GSM – 500 mg per tab/cap |
| Max. allowed daily dose | PM - No restrictions GSM – 1.25 g (5 tabs/caps) | RM – no restrictions PM – 1.2 g(6 tabs/caps) GSM – 1.2 g(6 tabs/caps) | PM – not more than 75 mg (6 tabs/caps) | No restrictions | |
| Max. allowed pack size | PM - Not more than 30 <i>GSM – not more than 25 (5 days' supply)</i> | PM – not more than 100 GSM – not more than 25 (4-5 days' supply) | RM – not more than 30 PM - not more than 30 (5 days' supply) | | PM – more than 10g GSM – not more than 10g (usually 20) |
| Age restrictions | No restrictions <i>GSM – not less than 6 yrs, not more than 65 yrs</i> | RM – not less than 12 yrs <i>GSM – not less than 6 yrs, not more than 65 yrs</i> | | GSM - Not less than 12 yrs | |
| Warnings – labelling database | PM – None <i>GSM</i> 1. <i>Asthma</i> 2. <i>Stomach ulcer</i> 3. <i>Allergies</i> 4. <i>Other anti- inflammatories</i> 5. <i>Pregnancy</i> 6. <i>Prolonged use</i> 7. <i>Renal function</i> 8. <i>Max. daily dose</i> | <i>PM/GSM Classifications</i> 1. <i>Asthma</i> 2. <i>Stomach ulcer</i> 3. <i>Allergies</i> 4. <i>Other anti-inflammatories</i> 5. <i>Pregnancy</i> 6. <i>Prolonged use</i> 7. <i>Renal function</i> 8. <i>Max. daily dose</i> | None | <i>All Classifications</i> 1. <i>Asthma</i> 2. <i>Stomach ulcer</i> 3. <i>Allergies</i> 4. <i>Other anti- inflammatories</i> 5. <i>Prolonged use</i> 6. <i>Pregnancy</i> | <i>All Classifications</i> 1. <i>Overdose warning.</i> 2. <i>Do not take with other products containing paracetamol, unless advised to do so by a doctor or pharmacist.</i> 3. <i>Prolonged use</i> |

A9. Other Products

Apart from the possible Bayer naproxen sodium products that have already been mentioned in this submission, there is only one other naproxen product registered as an OTC medicine in New Zealand. It is:-

| Brand Name | Active Ingredients | Classification | Pack Size |
|-------------------|--|------------------------|------------------|
| Sonaflam | Naproxen sodium 275 mg film coated tablets | Pharmacy Only Medicine | 12's and 24's |

Sonaflam has sales in New Zealand of approximately 224,000 tablets per annum, mostly likely all over-the-counter purchases.

Thus, the proposed reclassification will affect very few products currently available in New Zealand. However, there are more products that could access the reclassification should the sponsors wish to do so. These include Naxen (Douglas) and Noflam (Mylan), current registered presentations of naproxen 250 mg sold only as prescription medicines.

PART B

Over the past several years, consumers have recognised (and become increasingly interested in) the importance of self-care [21]. The availability of OTC medicines plays a vital role in the ability of consumers to take responsibility for minor ailments, and each medicine should be as freely available to consumers (via classification) as is appropriate for the active ingredient.

Pain is one of the most common health conditions for consumers, and untreated can have a considerable impact on the lives of sufferers, often interfering with appetite, sleep and normal activities. Consumers rely on OTC medications when looking for pain relief, and providing consumers with access to safe and effective OTC analgesics is an important and integral part of self-care.

The fundamental premise of this proposal to reschedule naproxen is that naproxen sodium 275 mg in a solid dose form is sufficiently similar to ibuprofen 200 mg in terms of efficacy and safety that the same classification should apply to both substances.

When considering the case for reclassification, the New Zealand Regulatory Guidelines suggest that the following topics should be considered:-

1. A statement of the benefits to both the consumer and to the public expected from the proposed change
2. Ease of self-diagnosis for the condition indicated
3. Relevant comparative data for like compounds
4. Local data or special considerations relating to New Zealand
5. Interactions with other medicines
6. Contraindications
7. Possible resistance
8. Adverse events - nature, frequency etc.
9. Potential for abuse or misuse.

However, as a number of analgesics are already classified as General Sales Medicines, many of these topics are considered already established for a General Sales category and not in need further consideration. In particular, the ease of self-diagnosis does not need further discussion as a range of analgesic indications is already accepted for general sales status and it has been shown in Section A4.1 that naproxen sodium 220 mg or 275 mg tablets have been previously approved in New Zealand for these indications. Likewise, possible resistance and potential for abuse or misuse, if present, would be class effects

for non-steroidal anti-inflammatory medicines, and since there is already an NSAID being sold at general sales level, these issues are considered resolved for naproxen sodium.

1. Benefits from the Proposed Change

In the 9 years since ibuprofen 200 mg was reclassified to a General Sales Medicine, consumers of New Zealand have not had a new analgesic to choose from at the general sales level. Over time the category has continued to develop, with successful introductions of such innovations as ibuprofen/paracetamol combinations, paracetamol/caffeine combinations, and segmented ranges (Nurofen Tension Headache, Nurofen Migraine Pain, Nurofen Period Pain). These successful developments in this category demonstrate that the consumer is receptive to (and by extrapolation, has a need for) products that can offer unique advantages over those currently available. However, despite these developments, choice for the consumer at the general sales level is still restricted to essentially three analgesics – aspirin, paracetamol and ibuprofen.

In comparison, naproxen sodium 220 mg has been available in the United States of America, as a general sales medicine, since 1994 under the trade name Aleve. It is now widely used in the USA, and American consumers report high levels of satisfaction with the OTC options they have available for pain management [21].

Naproxen sodium solid dose forms up to 275 mg would offer the consumer more choice of analgesics at the general sales level. Analgesics are one of the biggest, if not the biggest, medicinal category available for general sales and yet this category is restricted to just three compounds – compare this with the cough/cold category where many compounds are available, and a range of well-differentiated products has developed. In terms of disease, the pain category is hugely diverse, treating many complaints and yet consumers have limited genuine choice of analgesic. Such a large market segment should be able to offer the consumer more options to choose from.

The segmented Nurofen range offers consumers a façade of choice, but in fact offers the same product again and again. How much better for consumers in the general sales arena to be offered a genuinely new product – a new analgesic compound with unique features and benefits?

Naproxen sodium 275 mg offers a number of benefits compared to the currently available products, offering consumers greater opportunity to purchase their painkiller on the basis of features they might desire of a product. Naproxen

sodium 275 mg offers the following unique features for a general sales analgesic:-

- longer-lasting pain relief
- less tablets per day
- fast acting
- toxicity comparable to placebo at OTC doses (lower relative cardiovascular risk than ibuprofen - see Section B2)

Additionally, for current consumers of naproxen sodium 275 mg availability at general sales level is very likely to deliver considerable cost savings, and offers the convenience of purchasing the product through many more outlets. The risk/benefit profile for these consumers (lack of pharmacy environment supervision vs. potential cost savings) is favourable due to the favourable safety profile of naproxen at OTC dosages (see section B1.4).

Naproxen sodium 275 mg represents a worthwhile alternative for consumers, a safe and effective addition to existing general sales analgesics.

1.1 Longer-Lasting Pain Relief

Naproxen has a longer half-life than ibuprofen [10, 11] and so is expected to offer consumers longer-lasting pain relief. This longer-lasting claim has previously been approved for Aleve in New Zealand (see Aleve labels, section A7).

Naproxen sodium's plasma half-life is approximately 13 hours, whereas the half-lives of aspirin, paracetamol and ibuprofen are 3.2 hours or less [21]. This effect is reflected in the recommended dosing schedules for the compounds – while ibuprofen 200 mg is recommended every 4 hours (Signature range) or every 4 – 6 hours (Nurofen caplets) with a maximum of 6 tablets per day, naproxen sodium is recommended to be taken every 6 – 8 hours (Naproxen) or 8 – 12 hours (Aleve) with a maximum of 5 and 3 tablets respectively. These NSAID analgesics both represent a considerable advantage of paracetamol 500 mg in this respect (2 tablets every 4 – 6 hours with a maximum of 8 tablets per day).

At its April 2010 meeting the Medicines Classification Committee considered a proposal to increase the maximum pack size for pharmacy only sale of diclofenac 12.5 mg in solid oral dosage forms. In its submission Novartis presented consumer research that showed consumers use of OTC analgesic medication was the same regardless of the pack size that might be available to them. This implies that consumers use analgesic medication to attend to their pain, and no

more. With its longer-lasting pain relief, consumers are likely to use less naproxen as it will be longer until they re-experience pain (if at all) and take the next dose.

Even in extreme pain medicated with opioid analgesics, it is well known that patient's tend to take less medication if they are in control of the medicine administration and can take the next dose when they feel it is needed. Hence, the use of patient-controlled pain pumps for this type of medication generally leads to less, or more appropriate, opioid usage.

1.2 Less Tablets

With its longer duration of action, use of naproxen for mild-to-moderate analgesia may lead to the patient requiring fewer tablets per day or per medication episode.

While for many people the number of tablets required is not an issue, for those who experience difficulty taking tablets or capsules the number and frequency required can cause considerable discomfort.

Ibuprofen 200 mg dosage is recommended as 2 tablets initially followed by 1 – 2 tablets every 4 – 6 hours with a maximum of 6 tablets per day while naproxen sodium is 2 tablets initially followed by 1 tablet to be taken every 6 – 8 hours (Naprogesic) or 1 tablet every 8 – 12 hours (Aleve) with a maximum of 5 and 3 tablets respectively. These NSAID analgesics both represent a considerable advantage of paracetamol 500 mg in this respect (2 tablets every 4 – 6 hours with a maximum of 8 tablets per day). Also, with the lesser amount of active ingredient required, ibuprofen and naproxen tablets tend to be smaller than those containing paracetamol, and this can also be of assistance to people who find taking tablets difficult.

Generally, at over-the-counter doses adverse events are not expected for NSAID analgesics. However, adverse events for this class of medicines are directly related to the intensity of treatment (strength of dose, total dose and duration) [7], and so any potential to lower this intensity of treatment must be viewed positively as having the potential to reduce side effects.

1.3 Fast Acting

As can be seen from the labelling provided in Section A7, Aleve tablets have previously had a claim of fast-acting approved in New Zealand. Naprogesic has

also had the claim approved in New Zealand (CMN approved 16 October 1995), although it is not currently on the label, as it has been shown that naproxen sodium begins to work within 15 minutes [11].

A pharmacokinetic study comparing naproxen 200 mg with naproxen sodium 275 mg showed similar C_{max} concentrations, but the latter peaked on average 50 minutes earlier and had a 40 minute blood level 2.5 times great than that of the former [10].

1.4 Toxicity Comparable to Placebo

Bansal et al. evaluated the safety of OTC naproxen sodium through a meta-analysis of 46 clinical studies [21, 26]. Headache, nausea, somnolence, dizziness, vomiting and dyspepsia were among the most commonly reported adverse events. Rates of headache and vomiting were significantly higher amongst those patients receiving placebo and only the rate of somnolence was significantly higher amongst the naproxen-treated group. There was no statistical difference between placebo and naproxen for gastrointestinal adverse events. Overall occurrences of moderate and severe adverse events with naproxen were comparable to placebo with no statistically significant differences recorded. The safety profile of the medicine for a ≤ 10 day dosing period was evaluated as relatively good. This meta-analysis is considered reflective of the true occurrence of adverse events associated with OTC naproxen sodium when taken as directed, and demonstrates a safety profile for the medicine that is compatible with general sales availability.

When considering reclassification proposals for an NSAID medicine in the past, the Medicines Classification Committee expressed the view that longer term usage may lead to a greater incidence of adverse events. As demonstrated above, OTC dosages of naproxen for up to 10 days incur adverse event rates similar to placebo. The proposed pack size (25 tablets) further limits treatment to 5 days at the maximum recommended dosage, thereby providing additional protection for the consumer against adverse events.

1.5 Interactions with Other Medicines

Naproxen does exhibit some interactions with other medicines. The most serious of these is a potential enhancing effect and anti-coagulants increasing the risk of bleeding, and an increased risk of gastrointestinal bleeding due to interaction with

anti-platelet agents, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and corticosteroids [1, 6]. Naturally, combination use with other NSAIDs or aspirin is not recommended as this increases the possibility of gastrointestinal side effects.

However, all of these interactions are well-known to be NSAID class effects. Naproxen has no unusual medical interactions not shown by other NSAIDs. As such, the classification of ibuprofen 200 mg as General Sales in New Zealand acknowledges that these interactions can be managed by consumers, and the situation remains the same for naproxen 250 mg.

The proposed label warnings advise consumers not to use naproxen sodium 275 mg if they are taking any other medicines, and in particular if they are taking any other NSAIDs or aspirin, unless a doctor tells them to and offer good protection against potential medicine interactions.

2. Relevant Comparative Data for Like Compounds

2.1 Ibuprofen

In November 1999 the Medicines Classification Committee considered a submission for Roche Products (New Zealand) Limited, the sponsor at the time of OTC naproxen sodium registered as Naprogesic (275 mg) or Aleve (220 mg), to reclassify Aleve from Restricted Medicine to Pharmacy Medicine for a range of OTC analgesic indications. It was the fourth submission since 1996, the other three having been unsuccessful. The minutes from this meeting state:

“The Chairman said he thought the company should be commended on producing an interesting and innovative study in order to show that OTC naproxen was not more toxic than ibuprofen.....ibuprofen had been used as a benchmark for OTC safety. Robust data had now been gathered to show that there was no significant difference in safety between naproxen and ibuprofen with OTC use.”

The Committee subsequently recommended that naproxen be classified as a pharmacy-only medicine when in packs containing 250 mg or less per dose form and not more than 30 tablets or capsules. At the time, this change aligned the classifications of ibuprofen 200 mg and naproxen 250 mg as Pharmacy

Medicines, and it is clear that the Committee considered these two compounds at these strengths to be sufficiently equivalent to justify having the same classifications.

Since that time, the classification of ibuprofen 200 mg has been further relaxed to General Sales Medicine for packs of not more than 25 tablets or capsules. However, this subsequent divergence in classifications is attributed to the fact that the further down-scheduling of ibuprofen has been actively and successfully pursued, whereas naproxen has not been further considered by the Medicines Classification Committee since 1999 as it has not received further submissions.

The MCC considered a proposal to reclassify ibuprofen 200 mg to General Sales in November 2003, a change that had recently been accepted in Australia. It recommended against making this change due to concerns about use in the elderly (particularly gastrointestinal effects), renal effects and interactions with other medicines (particularly warfarin). However, the Minister's Delegate did not accept the Committee's recommendation and the medicine was subsequently reclassified as proposed by Gazette notice. The recommendation was not accepted on the basis of a report by Dr. G. R. Boyd to the Deputy Director-General, Public Health [24] which stated "While not without an adverse event profile, [ibuprofen] is generally recognised as the gold-standard against which the safety of other NSAIDs and the newer cox-2 inhibitor medicines are judged".

In June 2006 the Committee considered a serious challenge to this classification of ibuprofen in the form of a submission from the Pharmaceutical Society of New Zealand. However, they agreed there would need to be convincing safety data pertinent to short-term, intermittent, OTC use to justify removal of the general sales status of ibuprofen 200 mg and recommended that the status quo be maintained. Clearly the general sales availability of ibuprofen 200 mg had not provided sufficient cause for concern within the elapsed three years, and appears to have continued to do so until the present day as the general sales classification has not been further challenged.

2.1.1 Efficacy

There is little doubt that naproxen [10] and ibuprofen are both efficacious medicines in the treatment of mild-to-moderate pain and for the reduction of fever, since both have been evaluated and approved by Medsafe for OTC-type indications. There appears to be relatively little difference in efficacy between naproxen and ibuprofen – a 2006 review of effectiveness of analgesics for osteoarthritis (including OTC dosages) found little difference in efficacy for all non-selective NSAIDs [12].

However, naproxen sodium may provide superior efficacy. In a comparison of non-prescription analgesic efficacy in osteoarthritis of the knee [13], naproxen sodium was found to provide superior efficacy to ibuprofen when evaluated for night-time pain. This effect was attributed to naproxen sodium's longer duration of action, and was noted as having important implications for quality of life. The authors noted that naproxen sodium had also been demonstrated as having superior efficacy to ibuprofen for post-operative dental pain and dysmenorrhoea, suggesting these results are applicable generally.

In another study [10] for dental pain there were no significant differences in efficacy between naproxen sodium 220 mg and ibuprofen 200mg, or between naproxen sodium 440 mg and ibuprofen 400mg (although in this case the numerical values were in favour of naproxen sodium and significantly more patients in the ibuprofen group needed rescue medication at the 12 hour time point).

Other studies in headache, musculoskeletal pain, arthritis pain and dysmenorrhoea have all demonstrated that naproxen sodium is at least as good as, if not more efficacious than, ibuprofen [10].

2.1.2 Risks

NSAIDs present a number of potential risks to users – gastrointestinal, cardiovascular, hepatic, renal and allergic reactions. All of these risks are recognised as being NSAID class effects [14,15,16] – the general sales status of ibuprofen 200 mg in New Zealand acknowledges that these risks can be managed at this level of classification, leaving only the question as to whether or not naproxen sodium represents an increased risk to consumers over ibuprofen.

The SOS Project recently undertook a meta-analysis of epidemiological studies for NSAIDs and upper gastrointestinal problems [14], risk of acute myocardial infarction [15] and stroke risk [16, 17]. The studies did not differentiate between prescription and non-prescription dosages. For gastrointestinal risk the authors found that ibuprofen presented a low relative risk to consumers, whereas naproxen presented an intermediate relative risk – however, they also noted that the use of high daily doses of individual NSAIDs doubled or tripled the risk of upper GI complications compared to low or medium doses, bringing into question the relevance of these results for OTC-type dosages. For acute myocardial infarction risk, naproxen presented the lowest pooled relative risk of all NSAIDs studied, while ibuprofen presented the third lowest relative risk. The authors noted that a higher risk was associated with higher doses, except for naproxen and ibuprofen. For stroke, results were mixed and the authors suggested the risk of ischemic stroke across individual NSAIDs was variable.

However, studies that do not differentiate on the basis of dose are recognised as flawed when considering low-dose OTC use. It is recognised that those medicines commonly used at maximum recommended doses, such as diclofenac and naproxen, are more likely to be associated with gastrointestinal adverse events than those predominantly used at low doses such as ibuprofen [7]. Generally no clear differences in the gastrointestinal safety of non-selective NSAIDs are found [12], or if naproxen appears to have a slightly higher risk than ibuprofen, the evidence for drawing such a conclusion is weak [7]. Studies consistently demonstrate that there is a firm association between gastrointestinal side effects and increasing dose and/or the concomitant use of more than one NSAID or aspirin [7]. The proposed label warnings strongly address both of these issues.

Ray et al. [18] studied cardiovascular safety to patients with existing serious coronary heart disease. They found that cardiovascular safety was best for naproxen and that relative to naproxen users, users of ibuprofen had a 25% increased risk of myocardial infarction, stroke or death from any cause. They noted that their findings were consistent with previous studies that were not restricted to people with serious heart disease. This writer acknowledges that these studies involved mostly prescription dosages of NSAIDs, and that overall risks are likely to be much lower for all of the medicines at OTC dosages – nonetheless, the trends are consistently demonstrated and so likely to apply to OTC usage at some (reduced) level. A recent review [8] of available new evidence found that naproxen (compared to ibuprofen and diclofenac) was consistently the only NSAID associated with the lowest thrombotic risk. The proposed warnings for naproxen related to cardiovascular risk (Do not use if you have heart failure, Do not use if you are aged 65 years and over except on doctor's advice) are considered appropriate and sufficient, given naproxen's excellent record on this issue compared to other NSAIDs.

Safety data for naproxen sodium 220 mg from 94 clinical trials has been summarized [10]. The most frequent side effects (headache, gastrointestinal or CNS complaints) occurred to the same degree for placebo, naproxen sodium and ibuprofen. The author concluded that "The risk/benefit assessment of naproxen sodium 200 mg is at least as positive as that for ibuprofen" and the need for re-medication is reduced.

De Armond et al. conducted a meta-analysis on 48 clinical studies [21] to evaluate the safety of OTC naproxen sodium compared to ibuprofen, paracetamol and placebo. They found that 83% naproxen- or placebo-treated patients report no adverse effects, and there were no statistically significant differences in adverse event rates across all three treatments.

Ibuprofen is considered the "gold standard" against which other NSAIDs should be judged. All of the evidence for OTC dosages of ibuprofen and naproxen is

that there is no detectable difference in the rate of adverse events, and the risk/benefit profiles of these two medicines are essentially the same. This being the case, rescheduling of naproxen 250 mg to the same classification as ibuprofen 200 mg is justified.

2.2 Diclofenac

Diclofenac has been included in this discussion because, outside general sales medicines, it is probably the most used and well known OTC analgesic in New Zealand, although the topical presentation under the brand name Voltaren would be the best known of these. Furthermore, relaxation of the classification of diclofenac potassium has been actively pursued in New Zealand over the last decade, during which the 12.5 mg oral dose presentation has been reclassified to Pharmacy Medicine, and the pack size for this classification increased to 30 dose units.

2.2.1 Efficacy

There is less comparative evidence between the efficacy of naproxen sodium and diclofenac available than between naproxen and ibuprofen. However, there seems to be general agreement that there are few differences between the two medicines [11, 12], and it is accepted that both are suitable for the treatment of mild-to-moderate pain.

2.2.2 Risks

Recent developments in the study of NSAID risks have uncovered significant differences between naproxen and diclofenac. The SOS Project studies [14, 15, 16, 17] classed diclofenac as equivalent to naproxen for relative risk from upper gastrointestinal complications, but of a much higher relative risk for acute myocardial infarction (although this is acknowledged as being dose-related). They also found that diclofenac is the only non-selective NSAID that could be associated with an increased risk of ischemic stroke.

Ray et al. [18] found that for patients recently hospitalised for serious coronary heart disease, relative to nonusers of NSAIDs, short-term use of diclofenac (< 90 days) increased the risk of further heart disease (RR = 1.86) whereas short-term use of naproxen did not (RR = 0.88). Relative to naproxen, current users of

diclofenac had an increased risk of serious coronary heart disease (1.44, $P = 0.076$) and serious cardiovascular disease/death (1.52, $P = 0.0002$). While this study was conducted on a vulnerable population, the results strongly suggest that overall the cardiovascular safety profile of diclofenac is not as favourable as that of naproxen.

Likewise, Olsen et al. [19] studied the cardiovascular risk of NSAIDs according to time passed after a first-time myocardial infarction. They found that naproxen was the NSAID with the lowest relative risk (compared with ibuprofen, diclofenac, and a grouping of “other NSAIDs”), and noted that their results were consistent with the view the naproxen has the safest cardiovascular risk profile. A recent review of available new information [8] concluded that the results for diclofenac indicated an increased cardiovascular risk which was generally higher than that for other non-selective NSAIDs, and similar to those reported for some of the coxibs. Furthermore, doses above 75 mg diclofenac per day are associated with progressively higher thrombotic risks [8]. The current Pharmacy Medicine classification for diclofenac allows dosages up to 75 mg/day, while the current Pharmacist Only Medicine classification does not specify a maximum daily dosage.

When comparing a range of analgesics for symptom relief from osteoarthritis, and while acknowledging that clinically significant hepatotoxicity was rare, the AHRQ found that only diclofenac was associated with a significantly higher rate of liver-related treatment discontinuation compared to placebo [12].

Diclofenac potentially exposes the patient to additional cardiovascular risk at any dosage above the maximum allowed over-the-counter dosage, and may cause more liver-related adverse events. It appears warranted that this medicine would have a more restrictive classification than naproxen sodium, as is proposed by this submission.

2.3 Paracetamol

2.3.1 Efficacy

Kiersch et al. [22] studied the analgesic efficacy of naproxen sodium, paracetamol and placebo for pain associated with dental extraction. Dental extraction is a suitable model for examining duration of pain relief as it provides a predictable and persistent level of pain. They found that time to re-medication was significantly longer with naproxen sodium (median 9.9 hours) than with either

paracetamol (median 3.3 hours) or placebo (median 2.0 hours). Naproxen sodium was also superior to paracetamol for peak pain intensity difference, summed pain intensity differences, total pain relief, peak pain relief and time to reduction of pain by 50%. Other studies [10] have found similar results.

In a headache study [10] naproxen sodium and paracetamol were both found to be superior to placebo for all endpoints and did not differ significantly from each other. For arthritic pain, naproxen sodium was found to be significantly better than paracetamol with respect to resting pain symptom improvement [10].

For osteoarthritis, paracetamol was found slightly inferior to NSAIDs for pain and function across four systematic reviews [12].

2.3.2 Risks

De Armond et al. conducted a meta-analysis of 48 clinical studies [21] to evaluate the safety of OTC naproxen sodium compared to ibuprofen, paracetamol and placebo. In the 9 studies that directly compared placebo, naproxen or naproxen sodium and paracetamol, the only statistically significant difference observed for adverse events was for vomiting, occurring more frequently in the paracetamol group (4.5%) than for naproxen (2.2%) or placebo (2.5%).

Bayer has summarized safety data from 94 clinical trials performed up to 2010 [10], and found that the most frequent side effects (headache, gastrointestinal or CNS complaint) occurred to the same degree for naproxen sodium and paracetamol.

A comparative review of treatments for osteoarthritis [12] found that paracetamol has fewer gastrointestinal side effects or serious complications than NSAIDs, but cardiovascular risk was increased with heavy use of paracetamol, similar to that with heavy use of NSAIDs. Lastly, like NSAIDs, paracetamol may be associated with increases in blood pressure and renal dysfunction.

Between 1995 and 2000 no fatal overdoses involving naproxen/naproxen sodium were reported by the American Association of Poison Control Centers – the greatest number of fatal OTC analgesic overdoses (672) during this period occurred with paracetamol [21]. Given the relatively recent availability of naproxen as an OTC medication at that time, it is acknowledged that these numbers may to some extent be reflective of absolute usage – however, consumers of the time were well-experienced with paracetamol and relatively naïve of naproxen, suggesting that consumers do not necessarily have more problems with a medicine new to the OTC market.

In summary, naproxen provides equivalent-to-superior pain relief compared to paracetamol, and the pain relief provided is of longer duration. Adverse events are also relatively similar for naproxen and paracetamol, more particularly for OTC-type complaints requiring lower doses. Conversely, gastrointestinal adverse effects are more commonly reported for naproxen with complaints such as osteoarthritis that often require higher doses.

2.4 Summary

The safety and efficacy of naproxen sodium in an OTC setting has been evaluated in over 100 studies [21]. Doses of 220 mg and higher have been demonstrated to be efficacious for various pain states, and a number of Health Authorities around the world have concluded that naproxen sodium 220 mg or 275 mg is a safe and effective analgesic/antipyretic for OTC use. The rate and severity of adverse events associated with OTC naproxen are similar to those associated with placebo, and the available data indicates that this medicine compares favourably with other analgesics available over-the-counter. Specifically, the discussion above has demonstrated that naproxen sodium at OTC strengths compares favourably with both ibuprofen and paracetamol. Reclassification of naproxen sodium 275 mg to General Sales Medicine is justified on the basis that it appears very unlikely to expose the consumer to additional risks compared to the analgesics currently available while offering significant benefits such as extended duration of efficacy, rapid onset of action, less frequent dosing, more convenience and possible cost reductions.

APPENDICES

Appendix 1

Proposed Consumer Medicine Information for naproxen sodium 275 mg as a general sales medicine.

REFERENCES

1. New Zealand approved Synflex Data Sheet dated 3 October 2007 (www.medsafe.govt.nz)
2. Nurofen labelling purchased in New Zealand January 2013
3. New Zealand approved label for Aspro Tablets (data on file)
4. Summary Bridging Report Naproxen Sodium \leq 220 mg 11-Jan-2009 to 10-Jan-2011, Bayer
5. Periodic Safety Update Report Naproxen Sodium No. 7.0 2-Aug-2011 to 1-Aug-2012, Bayer
6. Company Core Data Sheet Naproxen Sodium 220 mg tablets/gelcaps Version 3.0 July 23, 2007, Bayer
7. Public CHMP Assessment Report for Medicinal Products containing Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), 7 November 2006
8. European Medicines Agency Assessment Report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Cardiovascular Risk, 18 October 2012
9. MHRA Minimum Clinical Particulars: P and GSL Ibuprofen for Systemic Administration (Guidance for MA Holders) revised November 2007
10. Extract from the naproxen sodium immediate release tablet 220 mg registration dossier – Module 2.5 Clinical Expert Report
11. Sevelius H et al. Bioavailability of Naproxen Sodium and its Relationship to Clinical Effects; *Br.J. Clin. Pharmac.* (1980), **10**, 259-263
12. Comparative Effectiveness Review No. 4, Comparative Effectiveness and Safety of Analgesics for Osteoarthritis, Agency for Healthcare Research and Quality (www.ahrq.gov), USA, September 2006
13. Schiff M & Minic M. Comparison of the Analgesic Efficacy and Safety of Nonprescription Doses of Naproxen Sodium and Ibuprofen in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee; *J.Rheum.* (2004) **31**:7 1373-83
14. Riera-Guardia N et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Complications, Meta-Analysis of Epidemiological Studies,

- International Conference on Pharmacoepidemiology, Brighton UK Aug. 19 2010
15. Varas-Lorenzo C et al. Risk of Acute Myocardial Infarction and Use of NSAIDs, A Meta-Analysis of Epidemiological Studies, International Conference on Pharmacoepidemiology, Brighton UK Aug. 19 2010
 16. Varas-Lorenzo C et al. Stroke Risk and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), A Systematic Review of Epidemiological Studies, International Conference on Pharmacoepidemiology, Brighton UK Aug. 19 2010
 17. Varas-Lorenzo C et al. Stroke Risk and NSAIDs: A Systematic Review of Observational Studies; *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (2011) **20** 1225-36
 18. Ray W A et al. Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Patients After Hospitalization for Serious Coronary Heart Disease; *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* (2009) **2** 155-63
 19. Olsen A M et al. Long-Term Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use According to Time Passed After First-Time Myocardial Infarction: A Nationwide Cohort Study; *Circulation* (2012) **126** 1955-63
 20. Belnap SM. NSAIDs were Associated with Increased Risk of Mortality Regardless of Time Since First MI; *ACP J. Club* (2013) **158** No.2
 21. NDAC Briefing Document: Review of the Safety and Efficacy of OTC Naproxen Sodium, Bayer 2002
 22. Kiersch TA et al. A Single-Dose, Double-Blind Comparison of Naproxen Sodium, Acetaminophen, and Placebo in Postoperative Dental Pain; *Clin. Ther.* (1994) **16**:3 394-404
 23. Wilson R. Invitation to Contribute to TGA Review of Cardiovascular Risks Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), 22 February 2012
 24. Boyd GR. Commissioned Advice to the Deputy Director-General, Public Health Ibuprofen Scheduling 29 February 2004
(<http://www.medsafe.govt.nz/profs/class/medibuprep.asp>)
 25. 'Switches' – by Schedule and Substance, ASMI 2012

Naprogesic / オーストラリア

275 mg 24 錠

本剤は、プロスタグランジンを抑制することで、生理痛が原因の痛みを治療します。ナプロジックは生理による腹部の痙攣、頭痛、腰痛などに関連する痛みを一時的に軽減する効果があります。

用量：

痛みや月経出血の最初の徴候（どちらか早い方が起きる場合）で、食べ物と共に2錠服用してください。その後、必要に応じて6～8時間ごとに1錠ずつ服用してください。

1日の総服用量は5錠を超えないでください。

医師の指示がない限り、一時に数日以上続けしないでください。

服用しないでください：

胃潰瘍に罹患している場合、抗凝固剤による治療を受けている場合、またはナプロキセンまたは他の抗炎症薬にアレルギーがある場合はナプロジックを使用しないでください。

喘息患者やナプロキセンを含む他の抗炎症薬を服用している人は、使用前に医師に相談してください。同封のリーフレットをお読みください。

警告：

この備えは、軽度および一時的な痛みの軽減のためのものであり、指示されたとおり厳密に服用してください。

医学的な管理なしに本剤を長期連用、過剰服用すると、副作用が起きる可能性があります。

ブリスターシールが壊れている場合は服用しないでください。

ナプロジックはラクトースとグルテンを含みません。

30℃以下で、直射日光を避けて保管してください。

バイエル