

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Napromex 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg naprokseenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus:

Keltainen, kalvopäällysteinen soikea tabletti molemminpuolisella jakouralla, 7,7 x 18,3 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- nivelreuma, selkärankareuma ja muut reumaattiset niveltulehdukset
- nivelrikko
- akuutti kihti
- posttraumaattiset ja postoperatiiviset tulehdus- ja kiputilat
- hammassärky sekä suukirurgisten leikkausten ja toimenpiteiden aiheuttama kipu
- kuume
- kuukautiskivut
- primäärinen menorrhagia ja menorrhagia kierukkaa käyttävillä naisilla
- migreenin ehkäisy ja hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4.).

Aikuiset:

Yksilöllisen tarpeen mukaan tavallisesti 250-500 mg (½-1 tablettia) kahdesti vuorokaudessa.

Jos nivelreumassa hallitseva oire on aamujäykkyys, saattaa kerta-annos 500-750 mg iltaisin olla riittävä.

Migreenin ehkäisyssä suositeltava annos on 250-500 mg kahdesti vuorokaudessa.

Akuutin migreenikohtauksen ja akuutin kihtikohtauksen hoidossa suositeltu aloitusannos on 500-750 mg ja tämän jälkeen 250-500 mg kahdesti vuorokaudessa. Enimmäisannos on 1250 mg vuorokaudessa.

Kuukautiskipujen ja runsaiden kuukautisvuotojen hoidossa suositeltu aloitusannos on 250-500 mg ja tämän jälkeen 250-500 mg kahdesti vuorokaudessa. Yli 1000 mg:n vuorokausiannoksia eikä viikkoa pitempiä hoitajaksoja suositella.

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat):

Lapsille suositeltu vuorokausiannos on 10 mg/kg kahteen osa-annokseen jaettuna (1-5). Naprokseeni 500 mg tabletit eivät sovi alle 38 kg painaville lapsille. 38-50 kg painaville voidaan antaa 250 mg (½ tablettia) kahdesti vuorokaudessa. Yli 50 kg painaville potilaille voidaan antaa aikuisten annostus.

Iäkkäät potilaat:

Yli 70-vuotiailla plasman vapaan naprokseenin pitoisuus on nuorempiin verrattuna korkeampi ja naprokseenin eliminaatio hitaampaa. Iäkkäät potilaat voivat muita potilaita herkemmin saada haittavaikutuksia tulehduskipulääkkeistä. Näistä syistä johtuen iäkkäille potilaille suositellaan edellä kuvattuja pienempiä kerta-annoksia eli 250 mg kahdesti vuorokaudessa.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille naprokseenin annostusta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeassa vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 50-10 ml/min tai S-Krea 160-565 mikromol/l) suositusannos on 50-100 % ja vaikeassa vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <10 ml/min tai S-Krea >565 mikromol/l) 25-50 % normaalista kerta-annoksesta. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa naprokseenin farmakologisesti inaktiivinen metaboliatuote 6-O-demetyylinaprokseeni kumuloituu mutta naprokseeni ei. Naprokseeni ei dialysoidu, joten hemodialyysin jälkeen potilas ei tarvitse täydennysannosta. 6-O-demetyylinaprokseeni puolestaan dialysoituu, mikä mahdollistaa naprokseenin käytön dialyysipotilailla, joilla ei ole merkittävää maksan vajaatoimintaa.

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa naprokseenin eliminaatio hidastuu ja suositusannos on puolet normaalista kerta-annoksesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Viimeinen raskauskolmannes
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta
- Lisääntynyt verenvuotoalttius
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön
- Tulehduskipulääkkeet ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on aikaisemmin todettu yliherkkyys reaktioita (esim. astmaa, nuhaa, nenäpolyyppejä, angioedeemaa tai urtikariaa) ibuprofeenista, asetyylisalisyylihapposta tai muista tulehduskipulääkkeistä/kipulääkkeistä, sillä mahdollisuus ristiherkkyys reagointiin on olemassa. Nämä reaktiot saattavat olla kohtalokkaita. Vakavia anafylaktistyyppisiä reaktioita on raportoitu tällaisilla potilailla, jotka ovat käyttäneet naprokseenia.
- Akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodit)
- Muut ruuansulatuskanavan verenvuodoille altistavat tilat

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Naprokseenia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa, mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset). Potilaita, joita hoidetaan pitkäaikaisesti tulehduskipulääkkeillä, tulisi seurata säännöllisesti mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Iäkkäät potilaat:

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia. Iäkkäille ei suositella pitkäaikaista hoitoa tulehduskipulääkkeillä. Mikäli kuitenkin hoito vaatii pitkäaikaista käyttöä, tulee potilasta tarkkailla säännöllisesti.

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikava sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella koksibien ja eräiden muiden tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Vaikkakin nykyisten tietojen perusteella naprokseenin käyttöön (1000 mg/vrk) voi liittyä pienempi riski, sitä ei voida kokonaan poissulkea.

Naprokseenia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamaton/vaikeahoitoista verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Munuaisten vajaatoimintaa, verenpainetauti tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja iäkkäiden potilaiden munuaistoimintaa ja hemodynaamiikkaa on seurattava naprokseenihoidon aikana. Seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata etenkin niiltä potilailta, jotka käyttävät ACE:n estäjiä, angiotensiinireseptorin salpaajia tai kaliumia säästäviä diureetteja. Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää joidenkin verenvainelääkkeiden tehoa (ks. 4.5).

Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruuansulatuskanavan haittavaikutuksista.

Naprokseeni heikentää trombosyyttiaktivaatiota ja -aggregaatiota, mutta vaikutus on ohimenevä ja se kestää kerta-annoksen jälkeen alle 48 tuntia. Tämä on syytä huomioida hoidettaessa niitä postoperatiivisia potilaita, joilla on lisääntynyt vuotoriski, antikoagulanttihoitoa saavia potilaita (ks. 4.5), hemofiliapotilaita tai muita potilaita, joilla on hyytymisjärjestelmän toimintaa heikentävä sairaus tai trombosytopenia. Ruuansulatuskanavan verenvuodon vaara lisääntyy myös tällä mekanismilla.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkannoksilla. On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihiutaleiden aggregaatiota estävistä lääkaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Napromexin käyttö.

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruuansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä sairauden oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Ihohaittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten exfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat alttiimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Napromexin käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Käyttö potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa

Koska naprokseeni eliminoituu pääasiassa (95 %) virtsaan glomerulussuodatuksen kautta, sitä tulee käyttää varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Seerumin kreatiniiniarvojen ja/tai kreatiniinipuhdistuman seuranta on aiheellista näillä potilailla. Naproxen on vasta-aiheinen potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on lähtötilanteessa alle 30 ml/min.

Käyttö potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa tulisi seurata tarkkaavaisesti.

Anafylaktiset (anafylaktistyyppiset) reaktiot

Yliherkkyysoireitä voi esiintyä niille alttiilla potilailla. Anafylaktisia (anafylaktistyyppisiä) reaktioita voi esiintyä riippumatta siitä, onko potilas ollut aiemmin yliherkkä tai altistunut asetyylisalisyylihapolle, muille tulehduskipulääkkeille tai naprokseenia sisältäville valmisteille. Niitä voi esiintyä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeemaa, bronkospastista reaktiiviteettia (esim. astmaa), nuhaa tai nenäpolyppejä.

Naprokseeni vähentää trombosyyttien aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Jos potilaalla on veren hyytymishäiriöitä tai jos potilas saa hemostaasia heikentävää lääkettä, hänen tilaansa on seurattava tarkoin naprokseenia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä.

Naisen hedelmällisyyteen liittyen katso kohta ”Fertiliteetti, raskaus ja imetys”.

Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa joidenkin astmapotilaiden oireita (ks. 4.3).

Lapsireumaattikkojen pitkäkestoiseen, yli neljä viikkoa kestäneeseen naprokseenihoitoon on raportoitu liittyneen pseudoporfyriaa (rakkuloiva valoihottuma) jopa 10 %:lla potilaista. Potilaita on syytä seurata tämän palautuvan ilmiön varalta ja keskeyttää lääkkeen käyttö, jos oireita ilmenee.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut kipulääkkeet mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät:

Kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen (myös asetyylisalisyylihappo) samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska haittavaikutukset voivat lisääntyä.

Asetyylisalisyylihappo:

Asetyyliisilyihappo syrjäyttää naprokseenin plasman proteiinisidoksista, mikä nopeuttaa naprokseenin eliminaatiota.

Kliinisen farmakodynaamisen tiedon mukaan pidempään kuin vuorokauden jatkunut naprokseenin samanaikainen käyttö voi heikentää matala-annoksisen asetyyliisilyihapon vaikutusta verihutaleiden aktiivisuuteen, ja tämä tila saattaa pysyä useita päiviä naprokseenin käytön lopettamisen jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Probenisidi:

Probenesidi hidastaa naprokseenin eliminaatiota kilpailemalla glukuronidaatiosta sekä biliaarisesta ja tubulaarisesta sekreetiosta. Näin ollen naprokseenin ja probenisidin samanaikainen käyttö nostaa naprokseenin pitoisuutta ja pidentää sen puoliintumisaikaa. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti esim. kihdin hoidossa, on suositeltavaa pienentää naprokseenin annostusta ja seurata potilasta huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Yhteiskäyttö diureettien, ACE:n estäjien sekä angiotensiini II-antagonistien kanssa:

Tulehduskipuläkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tämä vaikutus on yhdistetty munuaisten prostaglandiinisynteesin estymiseen. Riski munuaisen vajaatoimintaan on lisääntynyt käytettäessä tulehduskipulääkkeitä kuten naprokseenia yhdessä diureettien kanssa.

ACE:n estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen. Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Akuutin munuaisen vajaatoiminnan riski lisääntyy erityisesti käytettäessä yhdessä naprokseenia ja diureettia tai ACE-estäjää/angiotensiini II-antagonistia potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt kuten iäkkäät ja nestevajauksesta kärsivät potilaat. Ei-steroidisen tulehduskipuläkkeen ja ACE:n estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Myös muiden verenpainelääkkeiden (beetasalpaajat) vaikutus voi heiketä. Tämä tulee ottaa huomioon etenkin verenpainelääkitystä aloitettaessa.

Kortikosteroidit:

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4). Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, potilaan tilaa on huolellisesti seurattava.

Antikoagulantit:

Tulehduskipuläkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Verihutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Digoksiini:

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla digitalisoiduilla potilailla on syytä seurata seerumin digoksiinipitoisuutta ja tarvittaessa muuttaa digoksiinin annostusta, jos lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan naprokseeni.

Litium:

Naprokseeni vähentää litiumin eliminaatiota, joka johtaa suurempaan litium pitoisuuteen plasmassa. Seerumin litiumpitoisuutta on seurattava ja tarvittaessa muutettava litiumin annostusta, jos potilaan lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan naprokseeni.

Metotreksaatti, siklosporiini, aminoglykosidit:

Naprokseeni voi hidastaa metotreksaatin, siklosporiinin ja aminoglykosidiantibioottien eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusultraatiosta) ja lisätä niiden toksisuutta. Yhteisvaikutus on kuitenkin epätodennäköinen matala-annoksisen (reumasairauksien hoidossa käytettävät annokset)

metotreksaattihoidon yhteydessä.

Sulfonyyliureat:

Potilaita, jotka käyttävät naprokseenin kanssa sulfonyyliureoita samanaikaisesti, on seurattava ja annosta on muutettava tarvittaessa.

Takrolimuusi:

Naprokseeni voi muuttaa takrolimuusin sitoutumista plasman proteiineihin ja altistaa munuaistoksisuudelle. Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta ja mahdollisuuksien mukaan lääkeannokset on säädettävä seerumin pitoisuusmääritysten perusteella.

Zidovudiini:

Naprokseeni voi muuttaa zidovudiinin metaboliaa. Tämän ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta.

Merkittävät yhteisvaikutukset naprokseenin ja epilepsialääkkeiden välillä ovat epätodennäköisiä. Naprokseenin on osoitettu syrjäyttävän valproiinihappoa plasman proteiinisidoksista, mutta tämän ilmiön kliininen merkitys on todennäköisesti vähäinen.

Naprokseeni voi häiritä 17-ketogeenisten steroidien ja 5-hydroksi-indolietikkahapon määrityksiä virtsasta (lisämunuaissairauksien diagnostiikassa). Tämä vältetään, jos naprokseenin käyttö lopetetaan 72 tuntia ennen näytteenottoa tai -keräystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Naprokseenin käyttö, kuten muutkin syklo-oksigenaasi/prostaglandiinisynteesin inhibiittorit, saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Naprokseeni-hoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1%:sta noin 1,5%:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

20. raskausviikosta alkaen naprokseenin käyttö voi aiheuttaa oligohydramnionia sikiön munuaisten toimintahäiriön seurauksena. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja tilanne yleensä korjaantuu, kun hoito lopetetaan. Lisäksi toisen raskauskolmanneksen aikaisen käytön jälkeen on raportoitu valtimotiehyen kuroumaa, mikä useimmiten on korjaantunut naprokseenihoidon lopettamisen jälkeen. Näin ollen naprokseenia ei saa antaa raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää naprokseenia yrittäessään tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman lyhyenä. Oligohydramnionin sekä valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seuranta, kun naprokseenille on altistuttu useita päiviä raskausviikolla 20 tai sen jälkeen. Naprokseenin käyttö on lopetettava, jos oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa sikiön seuraaville:

- kardiopulmunaarinen toksisuus (valtimotiehyen enneaikainen sulkeutuminen ja pulmonaalihypertensio)
- munuaisten toimintahäiriö (ks. edellä olevat tiedot)

äidin raskauden loppuvaiheessa ja vastasyntyneen seuraaville:

- verenvuodon keston mahdollinen pidentyminen, hyytymistä estävä vaikutus, jota voi esiintyä myös hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estyminen, joka aiheuttaa synnytyksen viivästymistä tai pitkittymistä.

Näin ollen naprokseeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Naprokseeni erittyy rintamaitoon; sen käyttöä imetyksen aikana tulisi välttää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Naprokseeni ei yleensä vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Joskus esiintyy haittavaikutuksina väsymystä, keskittymiskyvyn heikkenemistä, huimausta tai näköhäiriöitä (ks. 4.8). Jos näitä oireita ilmaantuu, autolla ajoa ja koneiden käyttöä on vältettävä.

4.8 Haittavaikutukset

Naprokseenin aiheuttamat haittavaikutukset ilmenevät lähinnä ruuansulatuskanavan alueella sekä keskushermostohaittavaikutuksina, ja ne ovat yleensä annoksesta riippuvaisia.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleiset (>1/10), Yleiset (>1/100 ja <1/10), Melko harvinaiset (>1/1000 ja <1/100), Harvinaiset (>1/10 000 ja <1/1000), Hyvin harvinaiset (<1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Infektiot*)				Aseptinen meningiitti	
Veri ja imukudos					eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia, hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä				yliherkkyysreaktiot, anafylaksia, angioneuroottinen edeema	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			hyperkalemia		
Psyykkiset haitat			mielialan muutokset, masennus, keskittymisky-		

			vyn heikkeneminen, unettomuus, unihäiriöt		
Hermosto		päänsärky, pyöritys, huimaus			aseptinen meningiitti, Parkinsonin taudin paheneminen
Silmät		näköhäiriöt			
Kuulo ja tasapainoelin		tinnitus, kuulohäiriöt		kuulon alenema	
Sydän **)		sydämen vajaatoiminnan paheneminen (turvotukset, hengenhädistys)	palpitaatiot		
Verisuonisto **)					vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina				astman paheneminen	eosinofiiliset keuhkoinfiltraatit
Ruansulatuselimestö ***)	ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi, ummetus	suutulehdus, ripuli, oksentelu, dyspepsia	ruansulatuskanavan haavaumat, verenvuodot ja/tai perforaatiot, verioksennuksiset, veriulosteet		sykiryhästurvotus, haimatulehdus
Maksa ja sappi			maksaentsyymien kohoaminen, keltaisuus	toksinen maksatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudus ****)		kutina, lievät ihottumat, lisääntynyt hikoilu, purppura, ekkymoosit		hiustenlähtö, pseudoporfyria	punajäkälän paheneminen, kyhmyruusun paheneminen, punahukan (SLE) paheneminen, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, eryteema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos				lihaskivut, lihasheikkous	
Munuaiset ja virtsatiet					verivirtsaisuus, munuaisen vajaatoiminnan paheneminen, glomerulonefriitti, interstitiaalinen nefriitti, nefrootinen syndrooma,

					papillanekroosi
Sukupuolielimet ja rinnat			kuukautis-häiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsyneisyys			

****)** Infektiot:

Aseptisesta meningiitistä on raportoitu (etenkin potilailla joilla on auto-immuunihäiriö, kuten systeeminen lupus erythematosus, sekamuotoinen sidekudossairaus) jonka oireina niskan jäykkyys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai sekavuus.

****)** Sydän ja verisuonisto:

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella eräiden tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4).

*****)** Ruuansulatuskanava:

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruuansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruuansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus hengenvaarallisia - etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4.) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia.

******)** Iho ja ihonalainen kudos:

Rakkuloivat ihoreaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinaisia).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireina ovat yleensä päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, mahakivut, ruuansulatuskanavan haavaumat, tokkuraisuus, huimaus, pyörtyminen tai kouristukset. Aikuisilla on kuvattu 5-25 g:n yliannoksia, joista ei ole aiheutunut erityisiä haittavaikutuksia, mutta joillekin jo 6-12 g: yliannokset ovat toisille aiheuttaneet vakavan myrkytystilan (metabolinen asidoosi, munuaisten vajaatoiminta, kouristukset, apnea, keskushermostolama, maksavaurio tai hengitysvajeen kehittyminen). Potilaalle annetaan lääkeliitä imeytymisen estämiseksi ja enterohepaattisen kierron katkaisemiseksi. Muilta osin yliannostuksen hoito on supportiivista. Naprokseeni ei dialysoidu, mutta hemodialyysillä voidaan nopeuttaa naprokseenin päämetaboliitin 6-O-demetyylinaprokseenin eliminaatiota. H₂-salpaaja- tai protonipumpun estäjälääkitystä tulee harkita ruuansulatuskanavan

komplikaatioiden ehkäisemiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Propionihappojohdokset, ATC-koodi: M01AE02.

Naprokseeni on raseeminen, propionihappojohdannaisiin kuuluva, ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke. Farmakologisen aktiivisuuden katsotaan olevan S-enantiomeerilla, jota kliinisessä käytössä oleva naprokseeni yksinomaan on, ja se perustuu syklo-oksigenaasientsyymien ja prostaglandiinisynteesin estoon. Naprokseeni alentaa kuumetta estämällä sentraalista prostaglandiinisynteesiä ja lievittää tulehdusta sekä kipua estämällä perifeeristä prostaglandiinisynteesiä, mikä puolestaan vähentää kipua ja tulehdusta voimistavien välittäjäaineiden vapautumista. Naprokseenin vaikutukset mahan limakalvon suojamekanismiin, munuaisverenkiertoon ja trombosyyttifunktioon selittyvät niin ikään prostaglandiinisynteesin estymisellä.

5.2 Farmakokinetiikka

Naprokseeni imeytyy täydellisesti (95-100 %) suun kautta annosteltuna. Ruuan kanssa otettuna imeytyminen hidastuu mutta biologinen hyötyosuus ei heikkene. Terveillä aikuisilla huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 500 mg:n tableteilla n. kahdessa tunnissa ja huippupitoisuus on n. 85 mikrog/ml. Terapeuttisena pitoisuutena plasmassa pidetään 30-90 mikrog/ml. Naprokseeni sitoutuu vahvasti plasman proteiineihin (>99 %), pääosin albumiiniin mutta myös globuliineihin, ja jakautumistilavuus on n. 0,15 l/kg. Naprokseenin kokonaispitoisuus nivelnesteessä on 65-70 % pitoisuudesta plasmassa, mutta vapaan naprokseenin pitoisuudet ovat samat. Naprokseenin farmakokinetiikka on lineaarista aina 500 mg:n kerta-annoksiin saakka. Tätä suuremmilla annoksilla plasman proteiineihin sitoutuminen saturoituu, vapaan naprokseenin pitoisuus kasvaa ja eliminaatio nopeutuu. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on 12-15 tuntia ja nivelnesteestä jopa 30 tuntia. Naprokseeni metaboloituu maksassa (CYP 450 isoentsyymit 1A2, 2C8 ja 2C9) farmakologisesti inaktiiviseksi 6-O-demetyylinaprokseeniksi. Naprokseeni ja 6-O-demetyylinaprokseeni erittyvät pääosin virtsaan sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteinaan. Enterohepaattista kiertoa ilmeisesti on mutta sen määrää ei tunneta. Ulosteeseen erittyy ainoastaan 1-2 % kokonaisannoksesta. Naprokseenin farmakokinetiikka ei lapsilla poikkea aikuisista, mutta vanhuksilla vapaan naprokseenin pitoisuudet plasmassa ovat suurempia ja eliminaatio hitaampaa. Munuaisten vajaatoiminnassa naprokseeni ei merkittävästi kumuloidu. Naprokseeni ei dialysoitua. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, 6-O-demetyylinaprokseeni kumuloiduu, mutta se eliminoituu hemodialyysissä. Maksan vajaatoiminnassa naprokseenin eliminaatio hidastuu ja jos plasman albumiinipitoisuus laskee, vapaan naprokseenin pitoisuudet plasmassa kohoavat.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Naprokseenin akuutti toksisuus on ilmennyt koe-eläimillä varsin korkeilla annostasoilla: LD₅₀ hiirillä >1000 mg/kg p.o., rotilla >472 mg/kg p.o., hamstereilla >1400 mg/kg p.o., marsuilla >665 mg/kg p.o. ja koirilla >1000 mg/kg p.o. Kuolinsyynä ovat olleet ruuansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot sekä toisinaan keskushermoston stimulaatio tai lama, joihin on liittynyt vapinaa ja kouristuksia. Subkrooninen ja krooninen toksisuus on ilmennyt ruuansulatuskanavan ärsytyksen ohella munuaismuutoksina. Kliinisesti relevanteilla annostasoilla naprokseeni ei ole eläinkokeissa osoittautunut mutageeniseksi, karsinogeeniseksi tai teratogeeniseksi yhdisteeksi. Naprokseenilla ei ole havaittu vaikutuksia koe-eläinten fertiiliteettiin. Rotilla on havaittu synnytyksen estyvän n. 10 %:lla eläimistä 10-20 mg/kg vuorokausiannoksilla. Poikasilla on havaittu ruuansulatuskanavan haavaumia sekä ductus arteriosuksen ennenaikaiseen sulkeutumiseen liittyviä sydän- ja keuhkomuutoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

mikrokiteinen selluloosa
maissitärkkelys
liivate
natriumtärkkelysglykolaatti
magnesiumstearaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli 6000
glyseroli
keltainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

30 ja 100 tabl., PVC-alumiiniläpripakkaus.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10811

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.10.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 11.12.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Napromex 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mg naproxen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Beskrivning av preparatet:

Gul, oval och filmdragerad tablett med brytskåra på bägge sidor; 7,7 x 18,3 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och övriga reumatiska ledinflammationer
- artros
- akut gikt
- posttraumatiska och postoperativa tillstånd av inflammation och smärta
- tandvärk och smärta orsakad av munkirurgiska operationer och ingrepp
- feber
- menstruationssmärter
- primär menorrhagi och menorrhagi hos kvinnor som använder spiral
- migränprofylax och -behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Läkemedlets biverkningar kan minskas genom användning av minsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Vuxna:

Enligt individuellt behov; vanligen 250–500 mg (½–1 tablett) två gånger dagligen.

Om det mest dominanta symtomet vid reumatoid artrit utgörs av morgonstelhet, kan en engångsdos på 500–750 mg om kvällarna vara tillräckligt.

Som migränprofylax rekommenderas en dos på 250–500 mg två gånger dagligen.

Rekommenderad initialdos vid akuta migrän- och giktanfall är 500–750 mg. Därefter rekommenderas 250–500 mg två gånger dagligen. Maximal dygnsdos är 1 250 mg.

Vid menstruationssmärter och menorrhagi rekommenderas en initialdos på 250–500 mg och därefter 250–500 mg två gånger dagligen. Dygnsdoser på mer än 1 000 mg eller behandlingsperioder på mer än en vecka i taget rekommenderas inte.

Barn och ungdomar (under 18 år):

Den rekommenderade dygnsdosen till barn är 10 mg/kg fördelat på två deldoser (1–5).

Naproxentabletter på 500 mg lämpar sig inte för barn under 38 kg. Barn med en vikt på 38–50 kg kan ges 250 mg (½ tablett) två gånger per dag. Barn över 50 kg kan behandlas med vuxendoser.

Äldre patienter:

Halten av fritt naproxen i plasma är högre hos personer över 70 år än hos yngre vuxna och eliminationshastigheten är lägre. Äldre patienter kan lättare drabbas av biverkningar orsakade av antiinflammatoriska smärtstillande medel. På grund av dessa fakta rekommenderas en sänkt dosering med 250 mg två gånger per dag.

Njur- och leverinsufficiens:

Naproxendosen behöver inte justeras vid lindrigt nedsatt njurfunktion. Vid medelsvår njurinsufficiens (kreatininclearance 50–10 ml/min eller S-Krea 160–565 mikromol/l) är den rekommenderade dosen 50–100 % och vid svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 10 ml/min eller S-Krea >565 mikromol/l) är den rekommenderade dosen 25–50 % av en normaldos. Vid svår njurinsufficiens sker ackumulation av naproxens farmakologiskt inaktiva metabolit 6-O-demetylnaproxen. Naproxen ackumuleras däremot inte. Naproxen avlägsnas inte via dialys, så patienterna behöver ingen påfyllnadsdos efter hemodialys. 6-O-demetylnaproxen är däremot dialyserbart, vilket möjliggör en naproxenbehandling också för dialyspatienter som inte har någon betydande leverinsufficiens.

Svår leverinsufficiens gör eliminationshastigheten av naproxen långsammare, och den rekommenderade dosen är därför hälften av den normala.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Sista trimestern av en graviditet
- Svår hjärtinsufficiens (se avsnitt 4.4)
- Svår njurinsufficiens
- Ökad tendens till blödningar
- Svår leverinsufficiens
- Tidigare blödning eller perforation i matsmältningskanalen i samband med bruk av antiinflammatoriska smärtstillande medel
- Antiinflammatoriska smärtstillande medel är kontraindicerade hos patienter med tidigare konstaterade överkänslighetsreaktioner (t.ex. astma, snuva, näspolyper, angioödem eller urtikaria) orsakade av ibuprofen, acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska smärtstillande medel, eftersom det föreligger risk för korsreaktioner. Dessa reaktioner kan vara fatale. Allvarliga anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter av denna typ då de tagit naproxen.
- Akut sår i mage eller tolvfingertarm, blödning i samband med sådant sår eller tidigare upprepade episoder av sår i mage/tolvfingertarm (åtminstone två bekräftade enskilda episoder)
- Övriga tillstånd som ökar risken för blödningar i matsmältningskanalen.

4.4 Varningar och försiktighet

Naproxen ska inte användas i kombination med andra antiinflammatoriska smärtstillande medel, inklusive COX-2-specifika NSAID-läkemedel (coxiber).

Biverkningarna kan minskas genom att använda minsta möjliga dos och kortast möjliga behandlingstid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 samt de varningar som gäller magtarmkanal och hjärta/kärl längre fram i detta avsnitt). Patienter som får långvarig behandling med NSAID-läkemedel ska följas upp regelbundet med tanke på risken för eventuella biverkningar.

Äldre patienter:

NSAID-läkemedel orsakar mer biverkningar hos äldre patienter; och särskilt då blödningar och perforationer i mage och tarm, vilka kan vara livshotande. Långvariga behandlingar med NSAID-läkemedel rekommenderas inte till äldre. Om långvarig behandling ändå krävs, ska patientens tillstånd kontrolleras regelbundet.

Effekter på hjärta, kärl och blodcirkulation i hjärnan:

Eftersom antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel förknippats med vätskeansamling i kroppen och svullnader, ska patienter med blodtryckssjukdom och/eller lindrig eller måttlig hjärtinsufficiens följas upp och instrueras på ett adekvat sätt.

På basen av kliniska prövningar och epidemiologiska data kan en lätt ökad risk för arteriella trombotiska händelser (såsom hjärtinfarkt eller stroke) vara förknippad med ett bruk av antiinflammatoriska smärtstillande medel (särskilt då dessa används i höga doser och vid långtidsbehandling). Även om risken på basen av aktuella data eventuellt är lägre för naproxen (1 000 mg/dag), kan risken inte helt uteslutas.

Naproxen ska ordinerars endast efter noggrant övervägande till patienter med obehandlad/svårbehandlad blodtryckssjukdom, hjärtinsufficiens, diagnostiserad ischemisk hjärtsjukdom eller störningar i den perifera cirkulationen och/eller blodcirkulationen i hjärnan. Långtidsbehandling av patienter med kardiovaskulära riskfaktorer (såsom blodtryckssjukdom, hyperlipidemi, diabetes, rökning) kräver även noggrant övervägande.

Hos patienter med njurinsufficiens, blodtryckssjukdom eller hjärtinsufficiens ska njurfunktion och hemodynamik följas upp under behandlingen med naproxen. Kaliumhalten i serum ska följas upp särskilt hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerande medel eller kaliumsparande diuretika. Antiinflammatoriska smärtstillande medel kan försvaga effekten hos vissa blodtrycksmediciner (se avsnitt 4.5).

Blödningar, sår och perforationer i magtarmkanalen:

Blödningar, sår och perforationer i magtarmkanalen har konstaterats i samband med bruk av alla antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel. Dessa kan vara livshotande, och de kan förekomma oberoende av hur länge behandlingen pågått, om det förekommit föregående varningssymtom, eller om patienten tidigare upplevt svåra biverkningar som rört magtarmkanalen.

Naproxen försvagar trombocyternas aktivering och aggregation. Denna effekt är inte bestående, utan den går över inom 48 timmar efter en engångsdos. Denna effekt bör observeras vid behandling av postoperativa patienter med ökad blödningsrisk, patienter som behandlas med antikoagulantia (se avsnitt 4.5), patienter med hemofili eller trombocytopeni, samt andra patienter med någon sjukdom som kan försvaga funktionen hos blodets koagulationssystem. Risken för blödningar i magtarmkanalen ökar också via denna mekanism.

Risken för blödningar, sår och perforationer i magtarmkanalen ökar då dosen antiinflammatoriskt smärtstillande medel ökar. Risken är också förhöjd hos patienter som tidigare upplevt blödningar eller perforationer i magtarmkanalen (se avsnitt 4.3), samt hos äldre patienter. Dessa patienter ska inleda sin behandling med minsta möjliga dos som finns att tillgå. Administrering av skyddande läkemedel, som t.ex. misoprostol eller någon protonpumpshämmare, ska övervägas för dessa patienter, samt för patienter som samtidigt behandlas med små dagliga doser av acetylsalicylsyra eller någon annan medicinering som kan öka mängden biverkningar som rör magtarmkanalen (se nedan samt avsnitt 4.5).

Om patienten tidigare upplevt biverkningar som rört magtarmkanalen, och speciellt om det är frågan om en äldre person, ska hen rapportera alla avvikande symtom som rör magen (särskilt blödningar). Detta gäller speciellt om biverkningarna uppträder redan i början av behandlingen. Patienterna ska också varnas för övriga läkemedel som kan öka risken för sår eller blödningar, såsom kortikosteroider, antikoagulantia (t.ex. warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare och läkemedel som förhindrar trombocyternas aggregation (t.ex. acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Om sår eller blödningar i magtarmkanalen uppkommer, ska patienten sluta ta Napromex.

Antiinflammatoriska läkemedel ska administreras med försiktighet till patienter med någon sjukdom som rör magtarmkanalen, såsom ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, eftersom symtomen på dessa sjukdomar kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Biverkningar som rör huden:

I samband med användning av antiinflammatoriska smärtstillande medel har svåra, ibland till och med livshotande hudreaktioner (som t.ex. exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) rapporterats i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.8). Tendensen till dessa biverkningar är förhöjd i början av behandlingen. Största delen av dessa biverkningar har konstaterats under den första behandlingsmånaden. Behandlingen med Napromex ska omedelbart avbrytas om patienten uppvisar hudutslag, förändringar som rör slemhinnorna eller övriga överkänslighetssymtom.

Behandling av patienter med njurinsufficiens

Eftersom naproxen huvudsakligen (95 %) elimineras i urinen via glomerulär filtration, ska försiktighet iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Kreatininvärden i serum och/eller kreatininclearance ska följas upp hos dessa patienter. Naproxen är kontraindicerat hos patienter vars kreatininclearance i utgångsläget är lägre än 30 ml/min.

Behandling av patienter med leverinsufficiens

Patienter med nedsatt leverfunktion ska följas upp noggrant.

Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos patienter med tendens till sådana. Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner kan förekomma oberoende av om patienten tidigare uppvisat överkänslighet mot, eller exponerats för, acetylsalicylsyra, andra antiinflammatoriska smärtstillande medel eller preparat med naproxen, eller ej. Sådana reaktioner är också möjliga hos patienter som tidigare upplevt angioödem, bronkospastisk aktivitet (t.ex. astma), snuva eller näspolyper.

Naproxen minskar trombocyternas aggregationsförmåga och förlänger blödningstiden. Om patienten har någon koagulationsstörning eller om hen behandlas med läkemedel som försvagar hemostasen, ska hens tillstånd följas upp noggrant under användning av preparat med naproxen.

För information om fertiliteten hos kvinnor, se avsnitt "Fertilitet, graviditet och amning".

Antiinflammatoriska smärtstillande medel kan förvärra symtomen hos vissa astmatiker (se avsnitt 4.3).

Pseudoporfyri (fotodermatit med blåsbildning) har rapporterats hos så pass många som 10 % av de barnpatienter med någon reumatisk sjukdom som behandlats med naproxen i mer än fyra veckors tid. Patienterna ska följas upp avseende detta övergående fenomen, och läkemedelsbehandlingen ska avbrytas vid fall av symtom.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Övriga smärtstillande läkemedel, inklusive selektiva COX-2-hämmare:

Ett samtidigt bruk av två eller flera antiinflammatoriska smärtstillande medel (inklusive acetylsalicylsyra) ska undvikas då detta kan öka biverkningarna.

Acetylsalicylsyra:

Acetylsalicylsyra tränger undan naproxen från sina bindningsställen vid plasmaproteinerna, vilket ökar eliminationshastigheten för naproxen.

Enligt kliniska farmakodynamiska data kan en samtidig behandling med naproxen, som pågår i mer än ett dygn, försvaga effekten av små doser acetylsalicylsyra på trombocytaktiviteten. Denna effekt kan kvarstå i flera dagar efter avslutad behandling med naproxen. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är okänd.

Probenecid:

Probenecid fördröjer eliminationen av naproxen genom att tävla om glukuronidationsmekanismen samt om biliär och tubulär sekretion. Ett samtidigt bruk av naproxen och probenecid ökar följaktligen naproxenhalten, samt förlänger dess halveringstid. Om dessa läkemedel används samtidigt t.ex. vid behandling av gikt, rekommenderas en minskad dos av naproxen och noggrann uppföljning av patienten avseende förekomst av eventuella biverkningar.

Samtidig behandling med diuretika, ACE-hämmare samt angiotensin-II-antagonister:

Antiinflammatoriska smärtstillande medel kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och övriga blodtrycksmediciner. Denna inverkan har förknippats med en hämning av prostaglandinsyntesen i njurarna. Risken för nedsatt njurfunktion ökar då antiinflammatoriska smärtstillande medel som naproxen används tillsammans med diuretika.

En samtidig dosering av ACE-hämmare/angiotensin-II-antagonister och cyklooxygenashämmare kan leda till försämrad njurfunktion. Följden kan vara akut njursvikt, vilken ändå i allmänhet är av övergående art. Risken för akut njursvikt ökar särskilt vid ett samtidigt bruk av naproxen och diuretika eller ACE-hämmare/angiotensin-II-antagonister hos patienter med nedsatt njurfunktion, såsom äldre personer och patienter med vätskebrist. Kombinationer av icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel och ACE-hämmare/angiotensin-II-antagonister ska användas med försiktighet särskilt till äldre patienter. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade, och uppföljning av njurfunktionen övervägas då kombinationsbehandling inleds samt med jämna intervaller under behandlingens gång.

Även effekten av andra blodtrycksmediciner (betablockerande medel) kan försvagas, vilket bör observeras särskilt då blodtrycksmedicinering inleds.

Kortikosteroider:

Ökad risk för sår eller blödningar i magtarmkanalen (se avsnitt 4.4). Om dessa läkemedel används samtidigt, ska patientens tillstånd följas upp noggrant.

Antikoagulantia:

Antiinflammatoriska smärtstillande medel kan öka effekten av antikoagulantia, som t.ex. warfarin (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som hämmar trombocyternas aggregation och selektiva serotoninåteruptagshämmare (SSRI):

Ökad risk för blödningar i magtarmkanalen (se avsnitt 4.4).

Digoxin:

Patienter med nedsatt njurfunktion och digoxinbehandling ska följas upp för digoxinhalt i serum, och digoxindosen vid behov justeras, om en behandling med naproxen inleds eller avslutas.

Litium:

Naproxen minskar eliminationen av litium, vilket leder till högre litiumhalter i plasma. Litiumhalten i blodet ska följas upp och doseringen vid behov justeras om naproxen läggs till i, eller tas bort ur, patientens behandling.

Metotrexat, ciklosporin, aminoglykosider:

Naproxen kan fördröja eliminationen av metotrexat, ciklosporin och aminoglykosidantibiotika ur kroppen (direkt beroende av glomerulär filtrering) samt öka toxiciteten hos dessa. Interaktioner är

dock osannolika i samband med små doser av metotrexat (används vid behandling av reumatiska sjukdomar).

Sulfonylurea:

Patienter som samtidigt tar naproxen och sulfonylurea ska följas upp och doseringen ändras vid behov.

Takrolimus:

Naproxen kan inverka på takrolimus bindning till plasmaproteinerna och öka risken för njurtoxicitet. Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling, och läkemedelsdoserna i mån av möjlighet justeras på basen av koncentrationsmätningar i serum.

Zidovudin:

Naproxen kan förändra metabolismen hos zidovudin. Den kliniska relevansen av denna inverkan är inte känd.

Betydande interaktioner mellan naproxen och epilepsiläkemedel är osannolika. Naproxen har visat sig förtränga valproinsyra från sina bindningsställen vid plasmaproteinerna, men den kliniska betydelsen är antagligen ringa.

Naproxen kan störa bestämningen av 17-ketogena steroider och 5-hydroxyindolättiksyra i urinen (används vid diagnostik av binjuresjukdomar). Denna inverkan undviks genom ett avbrytande av naproxenbehandlingen 72 timmar före provtagning eller -insamling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

I likhet med andra cyklooxygenas-/prostaglandinsynteshämmare, kan naproxen försämra fertiliteten hos kvinnor, och läkemedlet rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Ett avslutande av en behandling med naproxen ska övervägas för kvinnor som upplever svårigheter att bli gravida eller som genomgår undersökningar gällande barnlöshet.

Graviditet

Den prostaglandinsynteshämmande effekten kan inverka skadligt på graviditeten och/eller fostrets utveckling. På basen av epidemiologiska studier finns tecken på att prostaglandinsynteshämmare kunde öka risken för tidiga missfall, missbildningar i fostrets hjärta och gastroschis. Den absoluta risken för hjärt- och kärlmissbildningar ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken antas öka med stigande dos och ökande behandlingstid. I djurförsök har prostaglandinsyntesinhibition visat sig leda till en ökad förlust av äggceller (såväl före som efter implantation) och fosterdöd. I djurförsök har också förekomsten av olika (bl.a. kardiovaskulära) missbildningar rapporterats öka då prostaglandinsynteshämmare administrerats under organogenesen.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av naproxen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstarten och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har förträngning av *ductus arteriosus* rapporterats efter behandling med naproxen under den andra trimestern, vilket i de flesta fall korrigerats då behandlingen avslutats. På grund av detta ska naproxen inte användas under graviditetens första och andra trimester om det inte är absolut nödvändigt. Om naproxen används av en kvinna som försöker bli gravid eller under graviditetens första och andra trimester, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios vid exponering för naproxen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Naproxen ska sättas ut om oligohydramnios eller förträngning av *ductus arteriosus* upptäcks.

Under graviditetens tredje trimester kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (med för tidig slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- njurinsufficiens (se ovan).

Modern och de nyfödda kan vid graviditetens slut utsättas för:

- eventuellt ökad blödningstid, en anti-aggregerande effekt som kan förekomma även vid mycket låga doser
- hämning av livmoderssammandragningar, vilket leder till försenad eller förlängd förlossning.

Naproxen är därför kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Naproxen utsöndras i bröstmjolk. Bruk i samband med amning ska undvikas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Naproxen inverkar i allmänhet inte på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Ibland kan biverkningar som trötthet, försämrad koncentrationsförmåga, svindel och synstörningar förekomma (se avsnitt 4.8). Vid händelse av sådana symtom, ska bilkörning och användande av maskiner undvikas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar orsakade av naproxen riktas främst mot magtarmkanalen och det centrala nervsystemet, och de är vanligen dosberoende.

Biverkningarna presenteras enligt förekomst, klassificerade på följande vis: Mycket vanliga (> 1/10), Vanliga (> 1/100, < 1/10), Mindre vanliga (> 1/1 000, < 1/100), Sällsynta (> 1/10 000, < 1/1 000), Mycket sällsynta (< 1/10 000), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer*)				Aseptisk meningit	
Blodet och lymfsystemet					Eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner, anafylaxi, angioneurotiskt ödem	
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi		
Psykiska störningar			Humörsvängningar, depression, försämrad koncentrationsförmåga, sömnlöshet, sömnstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, svindel			Aseptisk meningit, förvärrad

					Parkinsons sjukdom
Ögon		Synstörningar			
Öron och balansorgan		Tinnitus, hörselrubbningar		Hörselnedsättning	
Hjärtat**)		Förvärrad hjärtsvikt (svullnader, andnöd)	Palpitationer		
Blodkärl**)					Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Förvärrad astma	Eosinofila lunginfiltrat
Magtarmkanalen***)	Smärtor i bukens övre del, halsbränna, förstoppning	Muninflammation, diarré, kräkningar, dyspepsi	Sår, blödningar och/eller perforationer i magtarmkanalen, hematemes, melena		Svullna spottkörtlar, bukspottkörtelinflammation
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden, gulsot	Toxisk leverinflammation	
Hud och subkutan vävnad****)		Klåda, lindriga hudutslag, ökad svettning, purpura, ekkymos		Håravfall, pseudoporfyri	Förvärrad lichen ruber planus, förvärrad knölros, förvärrad SLE, toxisk epidermal nekrolys, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskelsmärter, muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar					Hematuri, förvärrad njursvikt, glomerulonefrit, interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, papilläer nekros
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Menstruationsrubbningar		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet			

***) Infektioner och infestationer:

Aseptisk meningit, med symtom som stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller förvirring, har rapporterats (särskilt hos patienter med någon autoimmun störning, såsom systemisk *lupus erythematosus*, blandad bindvävssjukdom).

***) Hjärta och blodkärl:

Antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel har förknippats med svullnad, förhöjt blodtryck och hjärtsvikt.

På basen av kliniska studier och epidemiologiska data kan användningen av vissa antiinflammatoriska smärtstillande medel (särskilt vid höga doser och lång behandlingstid) vara förknippat med en lätt ökad risk för arteriella trombotiska händelser (som t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

****) Magtarmkanal

De vanligaste biverkningarna rör magtarmkanalen. Sår (ulcus), perforationer och blödningar i magtarmkanalen kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, halsbränna, magsmärtor, melena, hematemes, stomatit med sårbildning och kolit eller förvärrad Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter användning av läkemedlet. Gastrit har konstaterats mer sällan.

*****) Hud och subkutan vävnad

Hudreaktioner med blåsbildning, såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynta).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea.
Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Symtom på en överdosering är vanligen huvudvärk, illamående, kräkningar, magsmärtor, sår i magtarmkanalen, förvirrad dåsighet, svindel, svimning eller kramper. Hos vuxna har överdoser på 5–25 g beskrivits utan särskilda biverkningar, men hos en del patienter har redan doser på 6–12 g orsakat ett allvarligt förgiftningstillstånd (metabol acidosis, njursvikt, kramper, apné, CNS-depression, leverskador eller andningssvikt). Patienterna ska ges aktivt kol för att förhindra upptaget av läkemedlet och avbryta det enterohepatiska kretsloppet. I övrigt ska behandlingen vara understödande. Naproxen är inte dialyserbart, men hemodialys kan göra eliminationen av läkemedlets huvudmetabolit, 6-O-demetylnaproxen, snabbare. Medicinering med H₂-antagonist eller protonpumpshämmare ska övervägas som förebyggande mot komplikationer som rör magtarmkanalen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Propionsyraderivat
ATC-kod: M01AE02

Naproxen är ett racemiskt läkemedel som tillhör propionsyraderivaten och de icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medlen. S-enantiomeren, som är den enda som används i kliniskt

bruk, anses vara den farmakologiskt aktiva formen. Effekten baserar sig på en hämning av enzymet cyklooxygenas och av prostaglandinsyntesen. Naproxen sänker feber genom en hämning av den centrala prostaglandinsyntesen och lindrar inflammation och smärta genom en hämning av den perifera prostaglandinsyntesen, vilket i sin tur minskar frisättningen av transmittörämnen som förstärker smärta och inflammation i kroppen. Naproxens inverkan på magslemhinnornas skyddsmekanismer, effekt på njurarnas blodcirkulation och på trombocytfunktionen förklaras även av hämningen av prostaglandinsyntesen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen av oralt administrerat naproxen är fullständig (95–100 %). Absorptionsprocessen blir långsammare då läkemedlet tas i samband med måltid, men biotillgängligheten försämras inte. Hos friska vuxna uppnås en maximal koncentration på cirka 85 mikrog/ml i plasma ungefär två timmar efter intag av en tablett på 500 mg. En halt på 30–90 mikrog/ml anses vara terapeutisk. Naproxen binds kraftigt till proteinerna i plasma (> 99 %) och huvudsakligen då till albumin, men även till globuliner. Distributionsvolymen är ca 0,15 l/kg. Den totala halten av naproxen i ledvätskan är 65–70 % av halten i plasma, men halten av fritt naproxen är densamma i bägge. Farmakokinetiken är linjär ända upp till engångsdoser på 500 mg. Vid högre doser satureras bindningen till plasmaproteinerna, halten av fritt naproxen ökar och eliminationsprocessen blir snabbare. Halveringstiden för eliminationen ur plasma är 12–15 timmar, och motsvarande tid ur ledvätskan ända upp till 30 timmar. Naproxen metaboliseras i levern (CYP 450, isoenzymerna 1A2, 2C8 och 2C9) till farmakologiskt inaktivt 6-O-demetylnaproxen. Såväl naproxen som 6-O-demetylnaproxen elimineras huvudsakligen i urinen som sulfat- och glukuronidkonjugat. Enterohepatisk cirkulation förekommer tydligen, men man känner inte till i vilken utsträckning. Endast 1–2 % av den totala dosen utsöndras i feces. Farmakokinetiken hos barn skiljer sig inte från den hos vuxna. Hos äldre personer är däremot halten av fritt naproxen i plasma högre och eliminationsprocessen långsammare än hos yngre. Naproxen ansamlas inte i betydande utsträckning i kroppen i samband med njursvikt. Naproxen är inte dialyserbart. Om kreatininclearance är mindre än 10 ml/min, kommer 6-O-demetylnaproxen att kumuleras i kroppen, men detta ämne kan avlägsnas med hemodialys. Om leverfunktionen är nedsatt, kommer elimineringen av naproxen att bli långsammare, och om albuminhalten i plasma sjunker, kommer halten av fritt naproxen i plasma att stiga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos försöksdjur har akut toxicitet av naproxen endast konstaterats vid mycket höga dosnivåer: LD₅₀ för möss är > 1 000 mg/kg p.o., för råttor > 472 mg/kg p.o., hamstrar > 1 400 mg/kg p.o., marsvin > 655 mg/kg p.o. och för hundar > 1 000 mg/kg p.o. Dödsorsakerna har varit sår och blödningar i magtarmkanalen, samt i vissa fall CNS-stimulering eller -depression med skakningar och kramper. Subkronisk och kronisk toxicitet har utöver irritation i magtarmkanalen också lett till njurrelaterade förändringar. Vid kliniskt relevanta dosnivåer har naproxen inte visat sig vara mutagent, karcinogent eller teratogent i djurförsök. Naproxen har inte konstaterats inverka på försöksdjurens fertilitet. Bland råttor har förlossning förhindrats i ca 10 % av fallen vid dygnsdoser på 10–20 mg/kg. Sår i magtarmkanalen och hjärt- och lungförändringar orsakade av för tidig slutning av *ductus arteriosus* har konstaterats inom djurkullarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa,
majsstärkelse,
gelatin,
natriumstärkelseglykolat,

magnesiumstearat,
vattenfri, kolloidal kiseldioxid.

Filmdragering:

Hypromellos,
titandioxid (E 171),
makrogol 6000,
glycerol,
gul järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 och 100 tabletter i PVC-aluminium-blister.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10811

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.10.1992
Datum för den senaste förnyelsen: 11.12.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.10.2022