

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pronaxen 250 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg naprokseenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 20 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, kupera-pintainen, jakourteellinen tabletti, halkaisija 11 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pronaxen 250 mg tabletit ilman lääkärin määräystä vain tilapäiseen käyttöön:

- lievien ja keskivaikeiden kiputilojen, kuten hammassäryn, päänsäryn, tuki- ja liikuntaelimestön kipujen, ja kuukautiskipujen oireenmukaiseen hoitoon
- kuumeen alentamiseen.

Yllä mainitut käyttöaiheet liittyvät itsehoidossa olevaan Pronaxen 250 mg tabletit -valmisteeseen. Reseptivalmisteele hyväksytyjen käyttöaiheiden osalta pyydetään katsomaan lääkärin määräyksellä toimitettavan Pronaxen 250 mg tabletit -valmisteen valmisteyhteenvetoa.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuiset (myös iäkkäät potilaat) ja yli 12-vuotiaat nuoret: 1 tabletti tarvittaessa 1-2 kertaa vuorokaudessa. Itsehoidossa maksimiannos vuorokaudessa on 500 mg.

Lääkettä saa käyttää kiputilojen hoitoon enintään 5 vuorokauden ajan ja kuumeen alentamiseen enintään 3 vuorokauden ajan ilman lääkärin määräystä.

Munuaisten vajaatoiminta:

Itsehoidossa munuaisten vajaatoiminta on vasta-aihe Pronaxen-hoidolle (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta:

Pronaxen-tabletteja tulisi käyttää varoen lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla

potilailla (ks. kohta 4.4). Itsehoidossa vaikea maksan vajaatoiminta on vasta-aihe Pronaxen-hoidolle (ks. kohta 4.3). Pronaxen-tablettien käyttöä tulisi välttää mikäli mahdollista potilailla, joilla on kirroottinen maksasairaus.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Maha- tai pohjukaissuolihaava
- Aikaisempi mahan tai pohjukaissuolen haavauma, joka on uusiutunut kerran tai useammin
- Aikaisempi ruuansulatuskanavan puhkeama tai verenvuotoa tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä
- Lääkärin toteama alttius ruuansulatuskanavan verenvuodoille
- Sairaus, joka heikentää veren hyytymistä (hemofilia tai trombosytopenia) tai lääkitys joka estää verenhiyytymistä tai veritulppien muodostumista (esim. varfariini)
- Sydämen vajaatoiminta
- Verenpaineauti
- Sepelvaltimotauti
- Munuaisten vajaatoiminta
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Viimeinen raskauskolmannes
- Astma ja allergia, jos potilas saa yliherkkysoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista tulehduskipulääkkeistä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 jäljempänä ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Iäkkäät potilaat

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia.

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia. Verenpainelääkkeiden ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö voi johtaa haitallisiin yhteisvaikutuksiin (ks. 4.5). Itsehoidossa sydämen vajaatoiminta, verenpaineauti ja/tai sepelvaltimotauti ovat vasta-aiheita Pronaxen-hoidolle (ks. kohta 4.3).

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella koksibien ja eräiden muiden tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Vaikkakin nykyisten tietojen perusteella naprokseenin käyttöön (1 000 mg/vrk) voi liittyä pienempi riski, sitä ei voida kokonaan poissulkea.

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

Munuaisvaikutukset

Iäkkäiden tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden munuaistoimintaa ja hemodynamiikkaa on seurattava naprokseenihoidon aikana. Itsehoidossa munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan vajaatoiminta ovat vasta-aiheita Pronaxen-hoidolle (ks. kohta 4.3).

Kuivumistila tulehduskipulääkkeen (eli NSAID-lääkkeen) käytön aikana lisää munuaisten akuutin vajaatoiminnan vaaraa, joten potilaan mahdollinen kuivumistila pitää hoitaa ennen naprokseenihoidon aloittamista. Potilaille, joilla on ollut merkittävä kuivumistila, naprokseenihoito tulisi aloittaa varovaisesti. Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, naprokseeni on aiheuttanut pitkäaikaisessa hoidossa munuaisten papillanekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia.

Munuaistoksisuutta on havaittu myös potilailla, joilla prostaglandiinit ylläpitävät munuaisverenkiertoa. Tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa aiheuttaa näille potilaille annosriippuvaisesti prostaglandiinin muodostumisen vähenemisen, mikä johtaa munuaisten verenkierron vähenemiseen. Tästä voi seurata munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen. Suurin riski on iäkkäillä, diureetteja tai ACE:n estäjiä käyttävillä potilailla sekä potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta tai sydämen vajaatoiminta. Hoidon keskeyttämisen jälkeen potilaan tila tyypillisesti palautuu hoitoa edeltäneelle tasolle.

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. kohta 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. Iäkkäille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkeannoksilla. 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. seuraavassa 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 verihutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Pronaxen-tablettien 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).

Ihon haittavaikutukset

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

Pediatriset potilaat

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

Naprokseenin käyttö 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.

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

Apuaineet

Pronaxen sisältää laktoosia 20 mg/tabletti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Probenesidi hidastaa naprokseenin eliminaatiota kilpailemalla glukuronidaatiosta sekä biliaarisesta ja tubulaarisesta sekreetiosta. 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

Itsehoidossa sydämen vajaatoiminta, verenpainetauti, sepelvaltimotauti ja/tai munuaisten vajaatoiminta ovat vasta-aiheita Pronaxen-hoidolle (ks. kohta 4.3).

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän/angiotensiini II antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasin estäjien kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen 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. Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

Tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, ACE:n estäjien ja/tai angiotensiini II antagonistien kanssa voi aiheuttaa hyperkalemiaa etenkin iäkkäillä potilailla. Seerumin kaliumpitoisuuksia tulisi seurata, mikäli näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa.

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

Naprokseenia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa, koska ruuansulatuskanavaan kohdistuvat haitat voivat lisääntyä ja olla hengenvaarallisia.

Asetyyilisalisyylihappo

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

Asetyyilisalisyylihappo syrjäyttää naprokseenin plasman proteiinisidoksista, mikä nopeuttaa naprokseenin eliminaatiota.

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

Antikoagulantit: Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Verihutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

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

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

Naprokseeni hidastaa litiumin eliminaatiota. Seerumin litiumipitoisuutta on seurattava ja tarvittaessa muutettava litiumin annostusta, jos potilaan lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan naprokseeni.

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

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

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

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 He delmällisyys, raskaus ja imetys

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. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana naprokseenia ei pitäisi käyttää ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää naprokseenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön

- sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihitaleiden aggregaation estolle ja mahdollisesti vuotoajan pitenemiselle, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi naprokseeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Naprokseeni erittyy hyvin pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Sitä voidaan tarvittaessa käyttää imetyksen aikana.

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. kohta 4.8). Jos näitä oireita ilmaantuu, autolla ajoa ja koneiden käyttöä on vältettävä.

4.8 Haittavaikutukset

Naprokseenin aiheuttamat haittavaikutukset ilmenevät lähinnä ruuansulatuskanavassa ja keskushermostossa, ja ne ovat yleensä annoksesta riippuvaisia.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Veri ja imukudos					Eosinofilia, trombositopenia, leukopenia, pansytopenia, hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet, anafylaksi,	

				angioneuroottinen edeema	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia		
Psyykkiset häiriöt			Mielialan muutokset, masennus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, kognitiivinen toimintahäiriö, unettomuus, unihäiriöt		
Hermosto		Päänsärky, pyörrytys, huimaus			Aseptinen meningiitti, Parkinsonin taudin paheneminen
Silmät		Näköhäiriöt			
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus, kuulohäiriöt		Kuulonalenema	
Sydän ^{*)}		Sydämen vajaatoiminnan paheneminen (turvotukset, hengenhädistys)	Palpitaatiot		
Verisuonisto ^{*)}					Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina				Astman paheneminen	Eosinofiilinen pneumoniitti
Ruuansulatuselimistö ^{**)}	Ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi, ummetus	Suutulehdus, ripuli, oksentelu, dyspepsia	Ruuansulatuskanavan haavaumat, verenvuodot ja/tai perforaatiot, veriokseennus, veriulostus		Sylkirauhasturvotus, haimatulehdus
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien kohoaminen, keltaisuus	Toksinen maksatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudos ^{***)}		Kutina, lievät ihottumat, urtikaria, lisääntynyt hikoilu, purppura, ekkymoosi		Hiustenlähtö, valoyliherkkyys, pseudoporfyria	Punajäkälän paheneminen, kyhmyruusun paheneminen, punahukan (SLE) paheneminen, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin

					oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihaskivut, lihasheikkous	
Munuaiset ja virtsatiet					Verivirtsaisuus, munuaisten vajaatoiminta, glomerulonefriitti, interstitiaalinen nefriitti, nefroottinen syndrooma, papillarinekroosi
Sukupuolielimet ja rinnat			Kuukautishäiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsyneisyys			

*) 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireina ovat yleensä pahoinvointi, oksentelu, mahakivut, tokkuraisuus 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). Potilaalle annetaan lääkettä imeytymisen estämiseksi ja enterohepaattisen kierron katkaisemiseksi. Muilta osin yliannostuksen

hoito on supportiivista. Naprokseeni ei dialysoitu, 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 Farmakokineetiikka

Naprokseeni imeytyy täydellisesti (95–100 %) suun kautta annosteltuna. Ruuan kanssa otettuna imeytyminen hidastuu mutta biologinen hyötyosuus ei heikkene. Terveillä aikuisilla huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 250 mg:n tableteilla 90–120 minuutissa ja huippupitoisuus on n. 50 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 farmakokineetiikka 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 glukuronidikonjugaatteina. Enterohepaattista kiertoa ilmeisesti on mutta sen määrää ei tunneta. Ulosteseen erittyy ainoastaan 1–2 % kokonaisannoksesta. Naprokseenin farmakokineetiikka ei lapsilla poikkea aikuisista, mutta iäkkäillä potilailla vapaan naprokseenin pitoisuudet plasmassa ovat suurempia ja eliminaatio hitaampaa. Munuaisten vajaatoiminnassa naprokseeni ei merkittävästi kumuloidu. Naprokseeni ei dialysoitu. Jos kreatiinipuhdistuma 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 >1 000 mg/kg p.o., rotilla > 472 mg/kg p.o., hamstereilla > 1 400 mg/kg p.o., marsuilla > 665 mg/kg p.o. ja koirilla > 1 000 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 fertiileettiin. Rotilla on havaittu synnytyksen estyvän n. 10 %:lla eläimistä 10–20 mg/kg:n vuorokausiannoksilla. Poikasilla on havaittu ruuansulatuskanavan haavaumia sekä ductus arteriosuksen ennenaikaiseen sulkeutumiseen liittyviä sydän- ja keuhkomuutoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Liivate
Natriumtarkkelysglykolaatti
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Herkkä valolle. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/PVC/PVDC läpipainopakkaus:10 tablettia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10131

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.1989
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 29.6.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.8.2019