

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, asetyylisalisyylihaposta 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 episodtia)
- Muut ruuansulatuskanavan verenvuodoille altistavat tilat

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

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 keskivaikavaa 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 verenpainelääkkeiden 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 lääkemuotoilla. 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 lääkemuotoista (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, limakalvomutoksia 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 reaktiviteettia (esim. astmaa), nuhaa tai nenäpolyyppettä.

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.

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:

Asetyylisalisyylihappo syrjäyttää naprokseenin plasman proteiinisidoksista, mikä nopeuttaa naprokseenin eliminaatiota.

Kliinisen farmakodynaamisen tiedon mukaan pidempään kuin vuorokauden jatkunut naprokseenin samanaikainen käyttö voi heikentää matala-annoksen asetyylisalisyylihapon 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:

Tulehduskipulääkkeet 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 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.

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:

Tulehduskipulääkkeet 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 määrittäviä 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. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana naprokseenia ei pitäisi käyttää, ellei 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:

- verihituleiden aggregaation estoon ja mahdollisesti vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

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

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, keskittymiskyvyn 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,	palpitaatiot		

		hengen- ahdistus)			
Verisuonisto **)					vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja vä- likarsina				astman paheneminen	eosinofiiliset keuhkoinfiltraatit
Ruuansulatus- elimistö ***)	ylävatsakipu, näristys, pahoinvointi, ummetus	suutulehdus, ripuli, oksentelu, dyspepsia	ruuansulatus- kanavan haavaumat, verenvuodot ja/tai perforaatiot, verioksennuk- set, veriulosteet		sylikirauhasturvotus, haimatulehdus
Maksa ja sappi			maksaentsyy- mien kohoaminen, keltaisuus	toksinen maksatulehdus	
Iho ja ihon- alainen 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, papillane kroosi
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 gastritiita.

******) Iho ja ihonalainen kudokset:**

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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireina ovat yleensä päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, mahakivut, ruuansulatuskanavan haavaumat, tokkuraisuus, huimaus, pyörtymisen 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 lääkehiiltä 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-oksigenaasiin 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 suojaimekanismeihin, 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. Ulosteseen 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 dialysoidu. Jos kreatiinipuhdistuma on alle 10 ml/min, 6-O-demetyylinaprokseeni kumuloiduu, mutta se eliminoiduu hemodialysissä. 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 enneaikaiseen sulkeutumiseen liittyviä sydän- ja keuhkomuutoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

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 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 ja 100 tabl., PVC-alumiiniläpipainopakkaus.
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

8.8.2018