

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Napromex 250 mg kalvopäällysteinen tabletti

Napromex 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg naprokseenia.

Yksi tabletti sisältää 500 mg naprokseenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus:

250 mg tabletit: keltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, koodi "N", halkaisija 10 mm.

500 mg tabletit: keltainen, kalvopäällysteinen soikea tabletti molemminpuolisella jakouralla, koodi "N/N", 8 x 19 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. Keskipaikeassa 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 kumuloiutuu 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

- Viimeinen raskauskolmannes
- Astma ja allergia, jos potilas saa yliherkkyysoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista tulehduskipulääkkeistä
- Yliherkkyys naprokseenille tai valmisteen apuaineille
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön
- 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).

Iäkkäät potilaat:

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

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 keskivaikeaa 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 hemodynamiikkaa 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 trombosyyttiaktiivaatiota 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 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. 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 verihiihtaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (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 exfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia 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.

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. 4.3).

Lapsireumaatikkojen 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

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:

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden 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.

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

Naprokseenia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa, koska haittavaikutukset voivat lisääntyä.

Asetyyylisalisyylihappona syntyvä 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 4.4).

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

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Merkittävät yhteisvaikutukset naprokseenin ja oraalisten sokeritaudin lääkkeiden tai epilepsialääkkeiden välillä ovat epätodennäköisiä. Naprokseenin on osoitettu syrjäyttävän valproiinihappoa plasman proteiinidoksista, 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 zidovudiinin metaboliaa. Tämän ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta.

Naprokseeni voi heikentää joidenkin diureettien ja eräiden muiden verenpainelääkkeiden, kuten beetasalpaajien ja ACE:n estäjien, vaikutusta. Tämä tulee ottaa huomioon etenkin verenpainelääkitystä aloitettaessa.

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 Raskaus ja imetys

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.

Naprokseeni erittyy hyvin pieninä määrinä 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. 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
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		kuulonalenema	
Sydän *)		sydämen vajaatoiminnan paheneminen (turvotukset, hengenhädistys)	palpitaatiot		
Verisuonisto *)					vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				astman paheneminen	eosinofiiliset keuhkoinfiltraatit
Ruuansulatuselimistö **)	ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi, ummetus	suutulehdus, ripuli, oksentelu, dyspepsia	ruuansulatuskanavan haavaumat, verenvuodot ja/tai perforaatiot, verioksennukset, veriulosteet		sylikirauhasturvotus, haimatulehdus
Maksa ja sappi			maksaentsyymien kohoaminen, keltaisuus	toksinen maksatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudosis ***)		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			kuukautishäiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit		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 kudus:

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

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireina ovat yleensä 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 lääkehiiltä 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 suojamekanismeihin, 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 dialysoidu. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, 6-O-demetyylinaprokseeni kumuloituu, 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 fertiilitettiin. 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

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 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 ja 100 tabl., PVC-alumiiniläpipainopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10810, 10811

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.10.1992 / 11.12.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.11.2008