

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pronaxen 25 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 25 mg naprokseenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Sorbitoli (E 420) 400 mg/ml

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218) 1 mg/ml

Propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216) 0,2 mg/ml

Natriumia 0,8 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Valkoinen tai melkein valkoinen, tasa-aineinen suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Nivelreuma (myös lasten), selkärankareuma ja muut reumaattiset niveltulehdukset
- Nivelrikko
- Akuutti kihti
- Post-traumaattiset 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

Annostus

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 (10–20 ml) kahdesti vuorokaudessa.

Jos nivelreumassa hallitseva oire on aamujäykkyys, saattaa kerta-annos 500–750 mg (20–30 ml) iltaisin olla riittävä.

Migreenin ehkäisyssä suositeltava annos on 250–500 mg (10–20 ml) kahdesti vuorokaudessa.

Akuutin migreenikohtauksen ja akuutin kihtikohtauksen hoidossa suositeltu aloitusannos on 500–

750 mg (20–30 ml) ja tämän jälkeen 250–500 mg (10–20 ml) kahdesti vuorokaudessa. Enimmäisannos on 1 250 mg (50 ml) vuorokaudessa.

Kuukautiskipujen ja runsaiden kuukautisvuotojen hoidossa suositeltu aloitusannos on 250–500 mg (10–20 ml) ja tämän jälkeen 250–500 mg (10–20 ml) kahdesti vuorokaudessa. Yli 1 000 mg:n (40 ml) vuorokausiannoksia eikä viikkoa pidempiä hoitjaksoja suositella.

Pediatriset potilaat

Yli 1-vuotiaille lapsille suositeltu vuorokausiannos on 10 mg/kg kahteen osa-annokseen jaettuna. Annostelu oheisen annostelutaulukon mukaisesti. Yli 50 kg painaville potilaille voidaan antaa aikuisten annostus.

paino	vuorokausiannos	paino	vuorokausiannos
10–12 kg	2 ml x 2	25–29 kg	5 ml x 2
12–14 kg	2,5 ml x 2	30–34 kg	6 ml x 2
15–17 kg	3 ml x 2	35–40 kg	7 ml x 2
18–19 kg	3,5 ml x 2	40–44 kg	8 ml x 2
20–24 kg	4 ml x 2	45–49 kg	9 ml x 2

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 (10 ml) kahdesti vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tulisi käyttää pienintä tehokasta annosta ja munuaistoimintaa tulisi seurata. Pronaxen-oraalisuspension käyttöä tulisi välttää jos mahdollista potilailla, joilla on keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 50–10 ml/min tai S-Krea 160–565 mikromol/l) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min tai S-Krea > 565 mikromol/l) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Pronaxen-oraalisuspensiota tulisi käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4). Pronaxen-oraalisuspension käyttöä tulisi välttää jos mahdollista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kirroottinen maksasairaus.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteeseen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Astma ja allergia, jos potilas saa yliherkkysoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista tulehduskipulääkkeistä
- Viimeinen raskauskolmannes
- 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 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 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 keskivaiketta 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 (1 000 mg/vrk) voi liittyä pienempi riski, sitä ei voida kokonaan poissulkea.

Naprokseenia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamattomia/ 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).

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. kohta 4.5).

Munuaisvaikutukset

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, verenpainetauti tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja iäkkäiden potilaiden munuaistoimintaa ja hemodynaamiikkaa on seurattava naprokseenihoidon aikana. Naprokseenia tulisi välttää mikäli mahdollista keskivaiketta tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sekä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Kuivumistila tulehduskipulääkkeen (eli NSAID:n) 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 prostaglandiinien 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 häiritseväisyyksistä.

Naprokseeni heikentää trombosyyttiaktiivisuutta 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. 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 häiritseväisyyksiä 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 lääkkeistä (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

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

Ihohäiritseväisyydet

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten exfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysia liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille häiritseväisyyksille hoidon alkuvaiheessa. Suurin osa näistä häiritseväisyyksistä on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Pronaxen-oraalisuspension käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Naprokseenin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Naprokseenihoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

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

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

Pronaxen-oraalisuspensio sisältää metyyli- ja propyyli parahydroksibentsoattia, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Pronaxen-oraalisuspensio sisältää sorbitolia 400 mg/ml. Ohjeen mukaisista vuorokausiannoksista saadaan 1,6 g–20 g sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä. Sorbitolilla voi olla lievä laksatiivinen vaikutus.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,8 mg/ml natriumia, eli 24 mg natriumia per 30 ml:n annos. Tällä annoksella se vastaa 1,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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 -reseptorin salpaajien kanssa
Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän/angiotensiini II -reseptorin salpaajien 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. Tulehduskipulääkkeen (NSAID:n) ja ACE:n estäjän/angiotensiini II -reseptorin salpaajan 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.

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.

Asetyyilisalisyylihappo

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

Asetyyilisalisyylihappo syrjäyttää naprokseenin plasman proteiinidoksista, 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).

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

Merkittävät yhteisvaikutukset naprokseenin ja oraalisten sokeritautilääkkeiden 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-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 He delmällisyys, 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-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

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 koneiden käyttökykyyn. 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 ruuansulatuskanavan alueella sekä keskushermostohaittavaikutuksina, ja ne ovat yleensä annoksesta riippuvia.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos					eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia, hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä				yliherkkyysreaktiot, anafylaksia, 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 välikarsina				astman paheneminen	eosinofiilinen pneumoniitti
Ruuan sulatus-elimistö**)	ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi, ummetus	suutulehdus, ripuli, oksentelu, dyspepsia	ruuan sulatuskanavan haavaumat, verenvuodot ja/tai perforaatiot, verioksenus, veriulostus		sylikirauhasturvotus, haimatulehdus
Maksa ja sappi			maksaentsyymien kohoaminen, keltaisuus	toksinen maksatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudus***)		kutina, lievät ihottumat, urtikaria, lisääntynyt hikoilu, purppura, ekkymoosi		hiustenlähtö, valoyliherkkyys, 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, 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).

**) Ruuan sulatuskanava

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruuan sulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruuan sulatuskanavan 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 kudus

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 ammattilaisia 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:n yliannokset ovat toisille aiheuttaneet vakavan myrkytystilan (metabolinen asidoosi, munuaisten vajaatoiminta, kouristukset, apnea, keskushermostolama). Potilaalle annetaan lääkkeitä 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 suojausmekanismeihin, 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 kerta-annoksen jälkeen (25 mg/ml, 10 ml) 1–1½ tunnissa 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 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 iäkkäillä potilailla 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 > 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 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

Sorbitoli (E 420)
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216)
Sitruunahappo, vedetön
Natriumsitraatti
Glyseroli 85 %
Ksantaanikumi
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumkarboksimeetylluloosa
Polysorbaatti 80
Sukraloosi (E 955)
Puhdistettu vesi
Suklaa-aromi

Suklaa-aromi:
Etyylivanilliini
Vanilliini
Isoamylifenyyliasetaatti
Heliotropiini
2,3,5- Trimetyylipyratsiini
Maltoli
Kanelialdehydi
Propyleeniglykoli (E 1520)
Triasetiini (E 1518)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-pullo, lapsiturvallinen PP-korkki.
Pakkauskoot: 100 ml ja 200 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ravistettava ennen käyttöä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12999

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.3.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.8.2019