

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 19 mg laktoosia (monohydraattina).

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

- Nivelreuma (myös lasten), 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 menorragia ja menorragia kierukkaa käyttävillä naisilla
- Migreenin ehkäisy ja hoito.

Yllä mainitut käyttöaiheet liittyvät lääkärin määräyksellä toimitettavaan Pronaxen 250 mg tabletit -valmisteeseen. Itsehoitovalmisteelle hyväksytyjen käyttöaiheiden osalta pyydetään katsomaan itsehoitoon tarkoitetun 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

Yksilöllisen tarpeen mukaan tavallisesti 250–500 mg (1–2 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 1 250 mg vuorokaudessa.

Kuukautiskipujen ja runsaiden kuukautisvuotojen hoidossa suositeltu aloitusannos on 250–500 mg ja tämän jälkeen 250–500 mg kahdesti vuorokaudessa. Yli 1 000 mg:n vuorokausiannoksia eikä viikkoa pitempiä hoitajaksoja suositella.

Pediatriset potilaat

Lapsille suositeltu vuorokausiannos on 10 mg/kg kahteen osa-annokseen jaettuna. Pronaxen 250 mg tabletit eivät sovi alle 25 kg painaville lapsille. 25–37 kg painaville voidaan antaa 125 mg (½ tablettia) ja 38–50 kg painaville 250 mg (1 tabletti) 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 vajaatoiminta:

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tulisi käyttää pienintä tehokasta annosta ja munuaistoimintaa tulisi seurata. Pronaxen-tablettien käyttöä tulisi välttää mikäli 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-tabletteja tulisi käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4). Pronaxen-tablettien käyttöä tulisi välttää, mikäli mahdollista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kirroottinen maksasairaus.

4.3 Vasta-aiheet

Vasta-aiheet, kun lääkettä käytetään lääkärin määräyksestä:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Akuutti maha- tai pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodia)
- Muut ruuansulatuskanavan verenvuodoille altistavat tilat.
- Vaikea-asteinen sydämen 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

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 (1 000 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).

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 keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sekä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

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 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.

Maksavaikutukset

Yksi tai useampi maksa-arvo saattaa kohota, kuten muitakin tulehduskipulääkkeitä käytettäessä.

Vaikeita maksaan kohdistuvia vaikutuksia, kuten keltaisuutta ja (joissain tapauksissa fataalia) maksatulehdusta, on raportoitu tämän lääkkeen käytön yhteydessä, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä.

Hematologiset vaikutukset

Naprokseeni estää verihituleiden aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Tämä on otettava huomioon vuotoaikaa määritettäessä. Potilaita, joilla on verenhytyymishäiriöitä tai jotka saavat hemostaasiin vaikuttavaa lääkitystä, on seurattava tarkasti naprokseenia sisältävän lääkityksen aikana.

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 hytyymisjärjestelmän 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. 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 verihituleiden aggregaatiota estävistä lääkkeistä (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 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).

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on markkinoille saattamisen jälkeen ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia 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. Jos potilaalle on Pronaxen-hoidon yhteydessä kehittynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai

yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, Pronaxen-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen, vaan hoito on lopetettava pysyvästi.

Anafylaktiset reaktiot

Yliherkkyyksireaktioita voi esiintyä niille alttiilla potilailla. Anafylaktisia 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 nenäpolyyppejä.

Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa kuolemaan.

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

Silmiin kohdistuvat vaikutukset

Tutkimukset eivät ole osoittaneet naprokseenista johtuvia muutoksia silmissä. Naprokseenin käyttäjillä on raportoitu harvoja silmiin kohdistuvia vaikutuksia, mm. näköhermon nystyn tulehdusta ja turvotusta sekä silmämunan takaisen näköhermon tulehdusta. Syy-seuraussuhdetta ei ole pystytty todistamaan. Potilaiden on otettava yhteyttä silmä lääkäriin, jos heille tulee näköhäiriöitä naprokseenia sisältävien valmisteiden käytön aikana.

Vaikutukset hedelmällisyyteen

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.

Reumaa sairastavat lapset

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

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukooosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä 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

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.

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

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

Asetyyylisalisyylihappo

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

Asetyyylisalisyylihappo 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).

Verihituleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 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-annoksen (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 Hedelmällisyys, 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 verenkiertoelimestön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Naprokseenin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen kuroumaa raskauden toisella kolmanneksella tapahtuneen hoidon jälkeen. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. Täten 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. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun naprokseenille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Naprokseenin käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihituleiden 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 (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
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, pyöritys, huimaus	Silmämuuntakainen näköhermotulehdus		Aseptinen meningiitti, Parkinsonin taudin paheneminen	
Silmät		Näköhäiriöt		Sarveiskalvon samentuma, näköhermon nystyn tulehdus tai		

				turvotus		
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus, kuulohäiriöt		Kuulonalene ma		
Sydän ^{*)}		Sydämen vajaatoiminnan paheneminen (turvotukset, hengenahdistus)	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		Sylkirauhas-turvotus, haimatulehdus	
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien kohoaminen, keltaisuus	Toksinen maksatulehdus		
Iho ja ihonalainen kudus ^{***)}		Kutina, lievät ihottumat, urtikaria, lisääntynyt hikoilu, purppura, ekkymoosi		Hiustenlähtö, valoyliherkkyys, pseudoporfyria	Punajakälän paheneminen, kyhmyruusun paheneminen, punahukan (SLE) paheneminen, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, <i>erythema multiforme</i> , Stevens–Johnsonin oireyhtymä	yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), lääkkeen aiheuttama toistopunoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihaskivut, lihasheikkous		
Munuaiset ja virtsatiet					Verivirtsaisuus, munuaisten vajaatoiminta, glomerulonefriitti,	

					interstitiaali- nefriitti, nefroottinen syndrooma, papillanekroosi	
Sukupuoli- elimet ja rinnat			Kuukautis- häiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsynei- syys				

*) 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-haittasapainon 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 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: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, 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 Farmakokinetiikka

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 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 kreatiinipuhdistuma on alle 10 ml/min, 6-O-demetyylinaprokseeni kumuloiduu, mutta se eliminoituu 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 >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 fertiilitettiin. 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 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

HDPE-tölkki ja HDPE-kansi: 30 ja 100 tablettia
Al/PVC/PVDC läpipainopakkaus:10 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
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

10.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pronaxen 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 250 mg naproxen.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 19 mg laktos (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit eller nästan vit tablett med konvex yta och brytskåra, diameter 11 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Ledgångsreumatism (även hos barn), ryggradsreuma och andra reumatiska ledinflammationer
- Artros
- Akut gikt
- Posttraumatiska och postoperativa inflammations- och smärttillstånd
- Tandvärk och smärta orsakad av munkirurgiska operationer och ingrepp
- Feber
- Menstruationssmärta
- Primär menorrhagi och menorrhagi hos kvinnor som använder spiral
- Förebyggande och behandling av migrän.

Indikationerna ovan gäller för läkarordinerade Pronaxen 250 mg tabletter. För indikationerna för egenvårdsmedlet, se produktresumén för Pronaxen 250 mg tabletter avsedda för egenvård.

4.2 Dosering och administreringsätt

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortaste möjliga behandlingstid för att behandla symptomen (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna

Enligt individuellt behov vanligen 250–500 mg (1–2 tabletter) två gånger per dygn.

Ifall morgonstelhet är det dominerande symptomet i ledgångsreumatism kan det räcka med en engångsdos på 500–750 mg på kvällen.

I förebyggande av migrän är den rekommenderade dosen 250–500 mg två gånger per dygn.

I behandling av akuta migrän- och gikthanfall är den rekommenderade startdosen 500–750 mg och därefter 250–500 mg två gånger per dygn. Maxdosen är 1 250 mg per dygn.

I behandling av menstruationssmärter och riklig menstruationsblödning är den rekommenderade startdosen 250–500 mg och efter det 250–500 mg två gånger per dygn. Dygnsdoser över 1 000 mg eller behandlingstider på över en vecka rekommenderas inte.

Pediatrik population

Den rekommenderade dygnsdosen för barn är 10 mg/kg delat i två deldoser. Pronaxen 250 mg-tabletterna passar inte för barn som väger under 25 kg. Barn som väger 25–37 kg kan ges 125 mg (½ tablett) och barn som väger 38–50 kg kan ges 250 mg (1 tablett) två gånger per dygn. Patienter som väger över 50 kg kan ges vuxen dos.

Äldre patienter

Hos över 70-åringar är koncentrationen av fritt naproxen i plasma högre än hos yngre och elimineringen av naproxen är långsammare. Äldre patienter kan lättare få biverkningar av NSAID-läkemedel än andra patienter. På grund av detta rekommenderas det lägre engångsdoser än ovan nämnda för äldre patienter, dvs. 250 mg två gånger per dygn.

Njursvikt:

Naproxen bör ges med lägsta effektiva dos till patienter med lindrig njursvikt och njurfunktionen bör kontrolleras. Användning av Pronaxen-tabletter bör, om möjligt, undvikas hos patienter med medelsvår (kreatininclearance 50–10 ml/min eller S-Krea 160–565 mikromol/l) eller svår njursvikt (kreatininclearance < 10 ml/min eller S-Krea > 565 mikromol/l) (se avsnitt 4.4).

Leversvikt:

Pronaxen-tabletter bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Användning av Pronaxen-tabletter bör undvikas, om möjligt, hos patienter med svår leversvikt eller cirrotisk leversjukdom.

4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationer vid läkarordinerad användning:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Tidigare gastrointestinal blödning eller perforering associerad med användning av NSAID-läkemedel
- Akut sår i magen eller på tolvfingertarmen eller associerad blödning eller tidigare återkommande episoder (åtminstone två bekräftade separata episoder)
- Andra tillstånd som utsätter för gastrointestinala blödningar
- Svår hjärtsvikt
- Sista graviditetstrimestern
- Astma eller allergi, ifall patienten får överkänslighetssymptom av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Naproxen ska inte användas tillsammans med andra NSAID-läkemedel, medräknat COX-2-specifika NSAID-läkemedel, dvs. coxiber.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortaste möjliga behandlingstid för att kontrollera symptomen (se avsnitt 4.2 och nedan för varningar gällande mag-tarmkanalen och cirkulationsorganen).

Äldre patienter

NSAID-läkemedel orsakar lättare biverkningar hos äldre patienter; särskilt gastrointestinala blödningar eller perforeringar, vilka kan vara livshotande.

Effekter på hjärta, cirkulationsorgan och cerebrovasculär cirkulation

Det har rapporterats om svullnad och ansamling av vätska i kroppen i samband med användning av NSAID-läkemedel. Därför ska man ändamålsenligt övervaka och rådge patienter som lider av hypertension och/eller mild eller medelsvår hjärtsvikt.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av coxiber och vissa andra NSAID-läkemedel (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en något ökad risk för artäroklusion (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om aktuella data tyder på att användningen av naproxen (1 000 mg/dygn) kan medföra en lägre sådan risk, kan den inte helt uteslutas.

Patienter med obehandlad/svårbehandlad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, störning i perifera blodomloppet och/eller cerebrovasculär störning ska endast ordineras naproxen efter noggrant övervägande. Noggrant övervägande ska även göras innan ordinerings av långtidsbehandling för patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes, rökning).

Kaliumhalten i serum ska övervakas särskilt hos sådana patienter som använder ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare eller kaliumsparande diuretika. NSAID-läkemedel kan sänka effekten hos vissa blodtryckssänkande medel (se avsnitt 4.5).

Effekter på njurarna

Äldre patienter och patienter som har nedsatt njur- eller leverfunktion, hypertension eller hjärtsvikt ska övervakas för njurfunktion och hemodynamik under naproxenbehandlingen. Naproxen bör undvikas, om möjligt, hos patienter med medelsvår eller svår njursvikt och svår leversvikt.

Uttorkning under användning av NSAID-läkemedel ökar risken för akut njursvikt, så en eventuell uttorkning ska behandlas innan man påbörjar naproxenbehandlingen. Försiktighet bör iaktas när behandling med naproxen inleds hos patienter som har haft avsevärd dehydrering. Liksom andra NSAID-läkemedel har naproxen i långtidsbehandling orsakat papillär njurnekros och andra patologiska njurförändringar.

Njurtoxicitet har också iakttagits hos patienter för vilka prostaglandiner upprätthåller renal perfusion. Hos dessa patienter kan användning av NSAID-läkemedel orsaka en dosberoende reduktion i prostaglandinbildningen, vilket leder till minskad renal perfusion. Detta kan leda till utveckling av njursvikt. De som löper störst risk att drabbas av denna reaktion är äldre patienter och patienter som behandlas med diuretika eller ACE-hämmare, samt patienter som har nedsatt njur- eller leverfunktion eller hjärtsvikt. Avbrytande av NSAID-behandlingen ger vanligtvis återhämtning till det tillstånd som rådde innan behandling påbörjades.

Levereffekter

Stegringar av ett eller flera leverfunktionsvärden kan uppträda liksom vid användning av andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. Svåra leverreaktioner, inklusive ikterus och hepatit (vissa fall av hepatit har varit fatala), har rapporterats i samband med användning av detta läkemedel liksom vid användning av andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

Hematologiska effekter

Naproxen hämmar trombocytaggregationen och förlänger blödningstiden. Denna effekt bör tas i beaktande vid bestämning av blödningstider. Patienter med koagulationsrubbningar eller som behandlas med läkemedel som interfererar med hemostasen måste hållas under noggrann observation vid administrering av naproxeninnehållande läkemedel.

Gastrointestinala blödningar, ulcerationer och perforeringar

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, som kan vara livshotande, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID-läkemedel och har inträffat oberoende av behandlingens längd, förvarnande symptom eller tidigare förekomst av svåra gastrointestinala biverkningar.

Naproxen försämrar trombocytaktivitet och -aggregering men effekten är övergående och varar i under 48 timmar efter en engångsdos. Detta bör beaktas vid behandling av postoperativa patienter med ökad blödningsrisk, patienter som får antikoagulantbehandling (se avsnitt 4.5), hemofilpatienter eller andra patienter som har trombocytopeni eller en sjukdom som förärrar koaguleringsystemets funktion. Risken för gastrointestinala blödningar ökar också via denna mekanism.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation växer vid ökade doser av NSAID-läkemedel och är högre hos patienter som tidigare har haft gastrointestinal blödning eller perforering (se avsnitt 4.3), samt hos äldre patienter. För dessa patienter ska behandlingen påbörjas med lägsta möjliga dos. Ordinering av skyddande läkemedel, såsom misoprostol eller protonpumpshämmare, ska också övervägas för dessa patienter, samt för patienter som samtidigt använder låga doser acetylsalicylsyra eller annan medicinering som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter som tidigare har haft gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska rapportera alla ovanliga magsymptom (framför allt gastrointestinala blödningar), särskilt om de uppkommer redan i början av behandlingen. Patienten ska varnas om andra läkemedel som kan öka risken för ulcerationer eller blödningar, såsom kortikosteroider, antikoagulantia (såsom warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare och läkemedel som hämmar aggregering av blodplättar (såsom acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Användning av Pronaxen ska avslutas om patienten drabbas av gastrointestinal ulceration eller blödning.

NSAID-läkemedel ska ges med försiktighet till patienter som har någon gastrointestinal sjukdom såsom ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, då dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudreaktioner, såsom exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med användning av NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.8). Risken att drabbas av denna typ av reaktioner är störst i början av behandlingen och majoriteten av fall har inträffat under den första behandlingsmånaden. Användning av Pronaxen-tabletter ska avslutas vid första tecken på hudutslag, slemhinneförändringar eller andra tecken på överkänslighet. Om patienten har utvecklat SJS, eller TEN eller DRESS vid användning av Pronaxen får behandling med Pronaxen inte återupptas utan ska avbrytas permanent.

Anafylaktiska reaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos känsliga personer. Anafylaktiska reaktioner kan förekomma hos patienter både med och utan anamnes på överkänslighet mot eller exponering för acetylsalicylsyra, andra NSAID-preparat eller naproxeninnehållande läkemedel. De kan även

förekomma hos personer med en anamnes på angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit och näspolyper.

Anafylaktiska reaktioner kan ha dödlig utgång.

NSAID-läkemedel kan förvärra symptomen för vissa astmapatienter (se avsnitt 4.3).

Effekter på ögonen

Studier har inte visat ögonförändringar som beror på naproxen. I sällsynta fall har ögoneffekter, inklusive papillit, retrobulbär optikusneurit samt papillödem, rapporterats hos patienter behandlade med naproxen. Ett orsakssamband har inte kunnat fastställas. Patienter som drabbas av synstörningar i samband med behandling med naproxen innehållande läkemedel bör genomgå en oftalmologisk undersökning.

Effekter på fertilitet

Användning av naproxen kan försämra den kvinnliga fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning bör utsättning av naproxenbehandling övervägas.

Barn med reumatism

I samband med långvarig naproxenbehandling (över fyra veckor) av barnreumatiker har det rapporterats om pseudoporfyri (fotodermatit med blåsor) hos till och med 10 % av patienterna. Patienterna bör övervakas för denna återkommande effekt och vid tecken på pseudoporfyri bör behandlingen avbrytas.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Probenecid fördröjer elimineringen av naproxen genom att konkurrera om glukuronidation och biliär och tubulär sekretion. I fall dessa läkemedel används samtidigt t.ex. i behandlingen av gikt rekommenderas det att minska naproxendosen och noggrant övervaka patienten för eventuella biverkningar.

Samtidig användning med diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare

NSAID-läkemedel kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande medel. Samtidig administrering av ACE-hämmare / angiotensin II-receptorblockerare med cyklooxygenasinhistorer kan leda till nedsatt njurfunktion hos patienter som redan lider av funktionsstörning i njurarna (t.ex. patienter som lider av dehydrering och äldre patienter). Följden kan vara akut njursvikt, som dock i allmänhet är reversibel. Kombinationen av NSAID-läkemedel och ACE-hämmare / angiotensin II-receptorblockerare bör användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienterna bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas vid påbörjande av kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen. Diuretika kan öka njurtoxiciteten av NSAID-läkemedel.

Effekten av andra blodtryckssänkande medel (betablockerare) kan också sjunka. Detta ska beaktas särskilt vid påbörjande av blodtrycksbehandling.

Naproxen ska inte användas samtidigt med andra NSAID-läkemedel på grund av ökad risk för gastrointestinala biverkningar som kan vara livshotande.

Acetylsalicylsyra

Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen i mer än ett dygn kan försvaga effekten av lågdoserad acetylsalicylsyra på trombocytaktiviteten. Denna effekt kan kvarstå i upp till flera dagar efter avslutad användning av naproxen. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är okänd.

Acetylsalicylsyra tränger undan naproxen från plasmaproteinbindningarna, vilket försnabbar elimineringen av naproxen.

Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinala ulcerationer eller blödningar (se avsnitt 4.4). Ifall dessa läkemedel används samtidigt ska patientens tillstånd övervakas noggrant.

Antikoagulantia: NSAID-läkemedel kan förstärka effekten av antikoagulantia såsom warfarin (se avsnitt 4.4).

Trombocytagerationshämmare och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Betydande interaktioner mellan naproxen och orala diabetes- eller epilepsiläkemedel är osannolika. Det har visats att naproxen undantränger valproinsyra från plasmaproteinbindningar, men den kliniska betydelsen av denna interaktion är sannolikt liten.

Man bör följa med digoxinkoncentrationen i serum hos digitaliserade patienter med nedsatt njurfunktion och vid behov justera digoxindoseringen ifall naproxen tillsätts i eller tas bort från patientens medicinering.

Naproxen fördröjer elimineringen av litium. Man ska övervaka litiumkoncentrationerna i serum och vid behov justera litiumdoseringen ifall naproxen tillsätts i eller tas bort från patientens medicinering.

Naproxen kan hämma elimineringen av metotrexat, ciklosporin och aminoglykosidantibiotika (direkt beroende av glomerulusfiltrationen) och öka deras toxicitet. En interaktion är dock osannolik vid lågdosbehandling (doser som används vid behandling av reumatiska sjukdomar) med metotrexat.

Naproxen kan förändra plasmaproteinbindningen av takrolimus och utsätta för njurtoxicitet. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning och doserna ska om möjligt justeras enligt serumkoncentrationerna.

Naproxen kan ändra metaboliseringen av zidovudin. Den kliniska betydelsen av detta fenomen är okänd.

Naproxen kan störa bestämningen av 17-ketogena steroider och 5-hydroxiindolättiksyra i urin (i diagnostik av binjuresjukdomar). Detta kan undvikas genom att avsluta användningen av naproxen 72 timmar innan provtagningen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller fosterutvecklingen på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på att intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet ökar risken för missfall och risken för hjärtmissbildning och gastroschis hos fostret. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos och med behandlingens längd. I djurförsök har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster och

ökad fosterdödlighet. Ökad förekomst av olika missbildningar (bl.a. kardiovaskulära) har dessutom rapporterats hos djur när prostaglandinsynteshämmare administrerats under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av naproxen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har konstriktion av *ductus arteriosus* efter behandling under den andra graviditetstrimestern rapporterats. Största delen av dessa fall var reversibla efter avslutad behandling. Under den första och andra graviditetstrimestern bör naproxen därför inte användas, om det inte är absolut nödvändigt. Om naproxen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller tas under den första eller den andra trimestern av graviditeten, bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av *ductus arteriosus* vid exponering för naproxen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Naproxen ska utsättas, om oligohydramnios eller konstriktion av *ductus arteriosus* upptäcks.

Användning av prostaglandinsynteshämmare under den tredje trimestern av graviditeten utsätter fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- störning i njurfunktionen, som kan leda till njursvikt och minskad mängd fostervatten (se ovan).

Användning av prostaglandinsynteshämmare vid graviditetens slut utsätter modern och den nyfödda för:

- hämning av trombocyttaggregation och eventuellt ökad blödningstid, vilket kan ske redan vid små doser
- försvagade uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Ovanstående medför att naproxen är kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Naproxen utöndras i mycket små mängder i bröstmjölk, och kan vid behov användas under amning.

Fertilitet

Användning av naproxen kan försämra den kvinnliga fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning bör utsättning av naproxenbehandling övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Naproxen påverkar i allmänhet inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ibland förekommer biverkningar som trötthet, försämring av koncentrationsförmågan, svindel eller synstörningar (se avsnitt 4.8). Ifall dessa symptom uppkommer ska man undvika att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna av naproxen förekommer främst i matsmältningsorganen och i det centrala nervsystemet och är i allmänhet dosberoende.

Följande frekvenskategorier används:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymf-systemet					Eosinofili, trombo-cytopeni, leukopeni, pancytopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos	
Immun-systemet				Överkänslighets-reaktioner, anafylaxi, angio-neurotiskt ödem		
Metabolism och nutrition			Hyper-kalemi			
Psykiatriska tillstånd			Ändringar i humöret, depression, försämring av koncentrations-förmågan, kognitiv funktions-störning, sömnlöshet, sömn-störningar			
Centrala och perifera nerv-systemet		Huvudvärk, yrsel, svindel	Retrobulbär optikus-neurit		Aseptisk meningit, förvärrad Parkinsons sjukdom	
Ögon		Syn-störningar		Hornhinne-grumling, papillit, papillödem		
Öron och balansorgan		Tinnitus, hörsel-störningar		Hörsel-nedsättning		
Hjärtat ^{*)}		Förvärrad hjärtsvikt (svullnad, andnöd)	Palpit-ationer			
Blodkärl ^{*)}					Vaskulit	

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Förrädd astma	Eosinofil pneumonit	
Magtarmkanalen **)	Smärta i övre buken, halsbränna, illamående, förstoppning	Muninflammation, diarré, kräkningar, dyspepsi	Gastrointestinala ulcerationer, blödningar och/eller perforationer, blodkräkningar, blodig avföring		Spottkörtelsvullnad, pankreatit	
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzym, gulsot	Toxisk leverinflammation		
Hud och subkutan vävnad ***)		Klåda, lindriga utslag, urtikaria, ökad svettning, purpura, ekkymos		Håravfall, ljusöverkänslighet, pseudo-porfyr	Förrädd <i>lichen ruber</i> , förrädd knölros, förrädd systemisk <i>lupus erythematosus</i> (SLE), toxisk epidermal nekrolys, <i>erythema multiforme</i> , Stevens–Johnsons syndrom	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedelsutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskel-smärta, muskelsvaghet		
Njurar och urinvägar					Blod i urin, nedsatt njurfunktion, glomerulonefrit, interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, papilläer nekros	
Reproduktionsorgan och bröstörtel			Menstruationsstörningar			
Allmänna symtom och/eller		Trötthet				

symtom vid administreringsstället						
-----------------------------------	--	--	--	--	--	--

***) Hjärtat och blodkärl:**

Det har rapporterats om svullnad, förhöjt blodtryck och hjärtsvikt i samband med användning av NSAID-läkemedel.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID-läkemedel (särskilt med höga doser och under en lång tid) kan medföra en något förhöjd risk för artäroklusioner (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

*****) Magtarmkanalen:**

Gastrointestinala biverkningar är de vanligaste biverkningarna. Sår (ulcerationer), perforationer eller gastrointestinala blödningar kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande – särskilt för äldre patienter (se avsnitt 4.4). Det har rapporterats om illamående, kräkningar, diarré, gasbildning, förstoppning, halsbränna, buksmärta, blodig avföring, blodkräkningar, ulcerös muninflammation och förvärrad kolit eller Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) efter att man slutat ta läkemedlet. I sällsynta fall har gastrit förekommit.

******) Hud och subkutan vävnad:**

Hudreaktioner med blåsor såsom Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynta).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom på överdos är i allmänhet illamående, kräkningar, buksmärta, dåsighet eller kramper. Hos vuxna har det beskrivits överdoser på 5–25 g som inte har orsakat några särskilda biverkningar, men för en del patienter har överdoser på 6–12 g räckt för att orsaka ett allvarligt förgiftningstillstånd (metabol acidosis, njursvikt, kramper, apné och CNS-depression). Patienten ges medicinskt kol för att hindra absorption och avbryta det enterohepatiska kretsloppet. För övrigt är överdosens behandling supportiv. Naproxen dialyseras inte men med hemodialys kan man försnabba elimineringen av dess huvudmetabolit, 6-O-demetylnaproxen. H₂-blockerare eller protonpumpshämmare ska övervägas för att förebygga gastrointestinala komplikationer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE02.

Naproxen är ett racemiskt läkemedel som tillhör propionsyraderivaten och de icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medlen. S-enantiomeren anses ha den farmakologiska aktiviteten och naproxen i kliniskt bruk består av enbart S-enantiomeren. Den farmakologiska aktiviteten baserar

sig på inhibering av prostaglandinsyntes och cyklooxygenasenzymerna. Naproxen sänker feber genom att inhibera central prostaglandinsyntes och lindrar inflammation och smärta genom att inhibera perifer prostaglandinsyntes, vilket i sin tur sänker frisättningen av transmittorer som ökar smärta och inflammation. Inhibitionen av prostaglandinsyntesen förklarar även effekterna av naproxen på magslemhinnans skyddsmekanismer, blodcirkulationen i njurarna och trombocytfunktionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Naproxen absorberas fullständigt (95–100 %) efter oral administrering. Samtidigt intag av föda gör absorptionen långsammare men minskar inte biotillgängligheten. Hos friska vuxna nås topphalten i plasma med 250 mg tabletter på 90–120 minuter och topphalten är ca 50 mikrog/ml. Den terapeutiska plasmakoncentrationen anses vara 30–90 mikrog/ml. Naproxen binds starkt till plasmaproteiner (> 99 %), främst till albumin men även till globuliner, och distributionsvolymen är ca 0,15 l/kg. Den totala koncentrationen av naproxen i ledvätska är 65–70 % av koncentrationen i plasma, men koncentrationen av fritt naproxen är densamma. Farmakokinetiken av naproxen är linjär upp till engångsdoser på 500 mg. Vid större doser satureras plasmaproteinbindningen, koncentrationen av fritt naproxen växer och elimineringen försnabbas. Halveringstiden för elimineringen från plasma är 12–15 timmar och från ledvätska upp till 30 timmar. Naproxen metaboliseras i levern (CYP 450-isoenzymerna 1A2, 2C8 och 2C9) till farmakologiskt inaktivt 6-O-demetylnaproxen. Naproxen och 6-O-demetylnaproxen utsöndras till största delen i urin som sina sulfat- och glukuronidkonjugat. Enterohepatiskt kretslopp förekommer, dock i okänd skala. I avföring utsöndras endast 1–2 % av den totala dosen. Farmakokinetiken av naproxen är likadan hos barn som hos vuxna, men hos äldre patienter är koncentrationen av fritt naproxen i plasma större och elimineringen långsammare. Ingen betydande kumulering av naproxen sker vid nedsatt njurfunktion. Naproxen dialyseras inte. Ifall kreatininclearance är under 10 ml/min kumuleras 6-O-demetylnaproxen men det elimineras i hemodialys. Elimineringen av naproxen fördröjs vid nedsatt leverfunktion, och ifall albuminnivåerna i plasma sjunker, stiger koncentrationen av fritt naproxen i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten av naproxen har framkommit vid tämligen höga dosnivåer hos försöksdjur: LD50 hos möss > 1 000 mg/kg p.o., hos råttor > 472 mg/kg p.o., hos hamstrar > 1 400 mg/kg p.o., hos marsvin > 665 mg/kg p.o., och hos hundar > 1 000 mg/kg p.o. Dödsorsakerna har varit gastrointestinala ulcerationer och blödningar, ibland även CNS-stimulering eller CNS-depression med associerade darrningar och kramper. Förutom gastrointestinal irritation har subkronisk och kronisk toxicitet visat sig som njurförändringar. På kliniskt relevanta dosnivåer har naproxen i djurförsök inte visat sig vara en mutagen, karcinogen eller teratogen förening. Naproxen har inte iakttagits ha någon effekt på försöksdjurens fertilitet. Hos råttor hindrade dygnsdoser på 10–20 mg/kg förlossning hos ca 10 % av djuren. Hos ungarna har det påträffats gastrointestinala ulcerationer och kardiopulmonella förändringar associerade med för tidig slutning av *ductus arteriosus*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Gelatin
Natriumstärkelseglykolat
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Ljuskänsligt. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk och HDPE-lock: 30 och 100 tabletter

Al/PVC-/PVDC-blisterförpackning: 10 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10131

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.12.1989

Datum för den senaste förnyelsen: 29.6.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.10.2024