

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naproxen Orion 250 mg tabletit
Naproxen Orion 500 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg: Yksi tabletti sisältää 250 mg naprokseenia.
500 mg: Yksi tabletti sisältää 500 mg naprokseenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

250 mg Yksi Naproxen Orion 250 mg tabletti sisältää 60,83 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).
500 mg: Yksi Naproxen Orion 500 mg tabletti sisältää 121,66 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Naproxen Orion 250 mg tabletit:

Keltainen, laikukas, kaksoiskupera, viistoreunainen, pyöreä (halkaisija 10,5 mm), päällystämätön tabletti, jossa jakourteen toisella puolella merkintä ”T” ja toisella puolella ”18”. Tabletin toinen puoli on merkitsemätön.

Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

Naproxen Orion 500mg tabletit:

Keltainen, laikukas, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, päällystämätön tabletti, jossa jakourteen toisella puolella merkintä ”T” ja toisella puolella ”20”. Tabletin toinen puoli on merkitsemätön. Koko 18,5 mm x 8 mm.

Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

Nivelreuma, nivelrikko, selkärankareuma, akuutti kihti, akuutit tuki- ja liikuntaelinten sairaudet ja kuukautiskivut.

Lapset:

Juveniili idiopaattinen artriitti.

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

Nivelreuma, nivelrikko ja selkärankareuma

500 - 1000 mg jaettuna kahteen osa-annokseen, jotka otetaan 12 tunnin välein tai vaihtoehtoisesti kerran vuorokaudessa yhdellä kertaa. Seuraavissa tapauksissa suositellaan 750 – 1000 mg:n latausannosta akuuttiin vaiheeseen:

- a. Potilailla, joilla on vaikeaa kipua yöaikaan tai aamujäykkyyttä
- b. Potilailla, jotka siirtyvät suurella annoksella annetun toisen antireumaattisen valmisteeseen käytöstä Naproxen Orion -valmisteeseen käyttöön
- c. Nivelrikkopotilailla, joilla kipu on hallitseva oire.

Akuutti kihti

Aluksi 750 mg ja 8 tunnin kuluttua 500 mg, jonka jälkeen 250 mg joka 8. tunti, kunnes kipu häviää.

Akuutit tuki- ja liikuntaelinten sairaudet ja kuukautiskivut

Aloitusannos on 500 mg, jonka jälkeen 250 mg 6-8 tunnin välein tarpeen mukaan. Enimmäisannos on 1250 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Tutkimukset osoittavat, että vaikka naprokseenin kokonaispitoisuus plasmassa ei muutu, plasman vapaan naprokseenin pitoisuus on iäkkäillä kohonnut. Tämän havainnon vaikutusta naprokseenin annosteluun ei tunneta. Kuten muidenkin lääkkeiden kohdalla, iäkkäille potilaille suositellaan käytettäväksi pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan, koska iäkkäät potilaat voivat saada haittavaikutuksia muita potilaita herkemmin. Potilaita pitää tarkkailla säännöllisesti ruoansulatuskanavan verenvuotojen takia tulehduskipulääkehoidon ajan. Iäkkäillä potilailla naprokseenin eliminaatio on hitaampaa, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat (yli 5-vuotiaat, > 25 kg)

Juveniilin idiopaattisen artriitin hoitoon: 10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen, jotka otetaan 12 tunnin välein. Naprokseenia ei suositella käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille mihinkään muuhun indikaatioon.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, pitäisi harkita pienempää annosta. Naprokseeni on vasta-aiheista potilaille, joilla lähtötason kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, koska naprokseenin metaboliittien kumuloitumista on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta sekä dialyysipotilailla (ks. kohta 4.3).

Hoitoa pitää tarkastella säännöllisesti ja hoito pitää lopettaa, jos ei havaita hyötyä tai jos esiintyy intoleranssia.

Antotapa

Suun kautta. Otetaan mieluusti ruoan kanssa tai ruokailun jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Aktiivinen tai aiemmin sairastettu maha- tai pohjukaissuolihaava tai aktiivinen ruoansulatuskanavan verenvuoto (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodista tai todettu ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto). Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, naprokseeninatriumille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Koska ristiylherkkyysreaktiot ovat mahdollisia, naprokseenia ei pidä antaa potilaille, joille asetyylisalisyylihappo tai muu tulehduskipulääke on aiheuttanut astmaa, nuhaa, nenäpolyypppeja tai urtikariaa. Nämä reaktiot saattavat johtaa kuolemaan ja näillä potilailla on raportoitu vaikeita anafylaktistyyppisiä reaktioita naprokseenille.

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.

- Vaikea sydämen vajaatoiminta.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

Naprokseeni on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutukset voidaan minimoida käyttämällä pienintä mahdollista tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan, joka tarvitaan oireiden lievitykseen (ks. kohta 4.2 sekä ruoansulatuskanavaan ja sydämeen ja verisuonistoon liittyvät riskit jäljempänä). Jos potilaalla on jokin ruoansulatuskanavan häiriö anamneesissa tai jokin hyytymishäiriö tai potilas käyttää tulehduskipulääkkeitä pitkäaikaisesti, naprokseenia on käytettävä vain tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa.

Bronkospasmien mahdollisuus lisääntyy, jos potilailla on tai on joskus ollut keuhkoastma tai allergisia oireita.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden kohdalla, yksi tai useampi maksa-arvo saattaa kohota. Häiriöt maksan toiminnassa saattavat ennemminkin johtua yliherkkyydestä kuin suorasta toksisuudesta. Vakavia maksaan kohdistuvia vaikutuksia, mm. keltaisuutta ja (joissain tapauksissa fataalia) maksatulehdusta, on raportoitu tämän lääkkeen, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, kohdalla. Ristireaktioita on todettu.

SLE ja sekamuotoinen sidekudossairaus

Systeeminen lupus erythematosus ja sekamuotoinen sidekudossairaus lisäävät aseptisen meningiitin riskiä (ks. kohta 4.8).

Naprokseeni vähentää trombosyyttiaggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa.

Antikoagulaatiovalmisteita käyttäviä potilaita on seurattava huolellisesti naprokseenin käytön ajan.

Potilailla, jotka käyttävät naprokseenin lisäksi kumariini johdoksia tai hepariinia, on suurentunut verenvuotoriski. Tässä tapauksessa hoidon hyötyjä ja riskejä on punnittava huolellisesti. Naprokseenin ja suuriannoksen hepariinin (tai hepariini johdosten) samanaikaista käyttöä ei missään tapauksessa suositella.

Potilailla, jotka käyttävät prostaglandiinisyntetaasin estäjiä, voi esiintyä vaikeita ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia. Ruoansulatuskanavan haavaumien tai verenvuotojen riski suurenee naprokseeniannoksen ja käytön keston myötä. Riski ei ole rajoittunut spesifiseen potilaspopulaatioon, mutta iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla siedettävyyden on ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen osalta heikompi kuin muilla. Suurin osa kuolemaan johtaneista ruoansulatuskanavan haitoista, joiden katsottiin liittyvän prostaglandiinisyntetaasin estoon, tapahtui tässä populaatiossa.

Yliherkkyysoireita voi esiintyä alttiilla potilailla.

Anafylaksia (anafylaktistyyppisiä reaktioita) voi esiintyä riippumatta siitä, onko potilaalla anamneesissa yliherkkyyttä, myös potilailla, jotka eivät ole aiemmin altistuneet asetyylisalisyylihapolle, naprokseenille tai naprokseeninatriumille tai muille tulehduskipulääkkeille. Niitä voi esiintyä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeema, bronkospastista reaktiiviteettia (esim. astma), nuha tai anamneesissa nenäpolyppejä. Kuten anafylaksi, myös anafylaktistyyppiset reaktiot voivat johtaa kuolemaan.

Joillakin potilailla on ilmoitettu lievää ääreisosien turvotusta.

Natriumretentiota ei ole ilmoitettu metaboliatutkimuksissa, mutta ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että joillakin potilailla, joilla on (oletettavasti) sydäntoiminnan poikkeavuutta, tämän haittavaikutuksen riski on suurentunut.

Munuaisiin kohdistuvat vaikutukset

Naprokseenivalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toiminnan heikentymistä,

munuaisten vajaatoimintaa, akuuttia interstitiaalinefriittä, verivirtsaisuutta, valkuaisvirtsaisuutta, munuaisnystykuoliota ja silloin tällöin nefroottista oireyhtymää.

Munuaisten vajaatoimintapotilailla naprokseenia on käytettävä erittäin suurta varovaisuutta noudattaen, etenkin jos on kyse pitkäaikaishoidosta. Myös riittävästä diureesista on huolehdittava.

Jos munuaisperfuusio on heikentynyt, on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa ennen naprokseenihoitoa ja sen aikana. Vaikea munuaisten vajaatoiminta on vasta-aihe, ks. kohta 4.3.

Vähentyneeseen prostaglandiinien tuotantoon liittyvä munuaisten vajaatoiminta tulehduskipulääkkeen anto saattaa vähentää prostaglandiinien muodostumista annosriippuvaisesti ja jouduttaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Suurin riski on potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, joilla on sydämen vajaatoiminta tai maksan toimintahäiriö, diureetteja, ACE:n estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia käyttävillä potilailla sekä iäkkäillä potilailla. Näiden potilaiden munuaistoimintaa pitää seurata (ks. myös kohta 4.3).

Varovaisuus on myös tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Varovaisuus on suositeltavaa, jos suuriannoksista naprokseenia annetaan iäkkäille potilaille, sillä on viitteitä siitä, että proteiineihin sitoutumattoman naprokseenin määrä on näillä potilailla suurentunut.

Naprokseeni vaikuttaa anti-inflammatorisesti, analgeettisesti ja kuumetta laskevasti, joten tietyt infektio-oireet saattavat peittyä.

Harvinaisissa tapauksissa tulehduskipulääkkeiden (myös naprokseenin) käyttäjillä on ilmoitettu silmäpoikkeavuuksia (ks. kohta 4.8), vaikkakaan syy-yhteyttä ei ole voitu varmistaa. Potilaiden, joilla on näköhäiriöitä naprokseenihoidon aikana, on käytävä silmätutkimuksessa.

Jos iho herkistyy tai jos potilaalle ilmaantuu rakkuloita tai muita pseudoporfyriaan viittaavia oireita, hoito on lopetettava ja potilasta seurattava huolellisesti.

Kun kortikosteroidihoito korvataan naprokseenilla osittain tai kokonaan, tavanomaisia kortikosteroidihoidon lopettamisen yhteydessä harkittavia varotoimia on noudatettava.

Naprokseenia ei suositella alle 6-vuotiaille potilaille.

Vaikutukset sydämeen, verisuonistoon ja aivoverenkiertoon

Potilaita, joilla on anamneesissa hypertensio ja/tai lievä tai keskivaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, on seurattava tarkoin ja neuvottava, sillä tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu nesteretenttiota ja turvotusta.

Kliinisten tutkimusten tulokset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttö (etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaikäkäytössä) voi olla yhteydessä lievästi suureneeseen valtimotromboosiriskiin (esim. sydäninfarktin tai aivohalvauksen riski). Epidemiologisten tutkimusten perusteella pieniannoksinen naprokseeni (1 000 mg/vrk) voi olla yhteydessä pienempään riskiin, mutta jonkinasteista riskiä ei voida sulkea pois.

Naprokseenin määrääminen vaatii tarkkaa harkintaa, jos potilaalla on kontrolloimaton hypertensio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiemmin todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimotauti ja/tai aivoverisuonisairaus. Sama harkinta on tarpeen ennen pitkäkestoisen hoidon aloittamista, jos potilaalla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (esim. hypertensio, hyperlipidemia, diabetes tai tupakointi).

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosiimeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Naprokseenin ja muiden tulehduskipulääkkeiden (myös selektiivisten COX-2:n estäjien) samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Iäkkäät potilaat: Iäkkäillä potilailla esiintyy yleisemmin tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia, etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatioita, jotka saattavat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot: Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia ja perforaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan. Niitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana riippumatta siitä, onko potilaalla ennako-oireita tai onko hänellä aiemmin ollut vaikeita ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski suurenee annosten myötä tai jos potilaalla on anamneesissa haavauma, etenkin, jos haavauman komplikaationa on esiintynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näillä potilailla hoito on aloitettava pienimmällä saatavana olevalla annostuksella, ja heidän kohdallaan on harkittava suojaavien valmisteiden (esim. misoprostolin tai protonipumpun estäjien) liittämistä hoitoon. Sama koskee myös potilaita, jotka tarvitsevat samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyliihappohoitoa tai jotakin muuta lääkevalmistetta, joka todennäköisesti suurentaa ruoansulatuskanavan haittojen riskiä (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on anamneesissa ruoansulatuskanavan toksisuutta, hänen on ilmoitettava lääkärille kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta). Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita ja hoidon alkuvaiheita. Varovaisuus on tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti jotakin lääkitystä, joka voi suurentaa haavauma- tai verenvuotoriskiä, esimerkiksi suun kautta otettavia kortikosteroideja, antikoagulantteja (esim. varfariini), selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai trombosyyttiaggregaatiota estäviä lääkkeitä (esim. asetyylisalisyliihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos naprokseenihoitoa käyttävälle potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan verenvuoto tai haavauma, hoito on lopetettava.

Tulehduskipulääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa jokin ruoansulatuskanavan sairaus (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti), sillä hoito voi pahentaa näitä sairauksia (ks. kohta 4.8).

Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on anamneesissa hypertensiota ja/tai sydämen vajaatoimintaa, sillä tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu nesteretentiota ja turvotusta.

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvoin vaikeita, joskus kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, mm. eksfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttää olevan suurin hoidon alkuvaiheissa: valtaosassa tapauksista reaktio alkoi ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Naprokseenihoito tulee lopettaa heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyyden merkkejä.

Naprokseenihoito voi heikentää naisten hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät raskautta. Jos raskauden alkamisessa on vaikeuksia tai jos nainen on hedelmällisyytustutkimuksissa, naprokseenihoidon lopettamista on harkittava.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vaikeita ihon ja pehmytkudosten infektiokomplikaatioita. Tulehduskipulääkkeiden mahdollista osuutta näiden infektioiden pahenemiseen ei toistaiseksi pystytä sulkemaan pois. Tästä syystä naprokseenihoitoa suositellaan vältettävän vesirokkopotilailla.

Minkä tahansa kipulääkkeen pitkäaikainen käyttö päänsäryn hoitoon voi pahentaa päänsärkyä. Jos

näin tapahtuu tai epäillään tapahtuneen, on käännettävä lääkärin puoleen ja lopetettava hoito. Jos potilaalla on päänsärkyä usein tai päivittäin päänsärky lääkkeiden säännöllisestä käytöstä huolimatta (tai sen seurauksena), liiallisesta lääkityksestä johtuva päänsärky on huomioitava diagnostiikassa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdistelmiä tulee välttää naprokseenin kanssa:

Antikoagulantit

Tulehduskipulääkkeiden ja antikoagulanttien, kuten varfariinin tai hepariinin, yhteiskäyttöä ei pidetä turvallisena ilman lääketieteellistä valvontaa, koska tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa metotreksaattia samanaikaisesti naprokseenin kanssa, koska naprokseenin, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, on havaittu eläinmalleissa vähentävän metotreksaatin tubulaarista eritystä ja siten mahdollisesti lisäävän sen toksisuutta.

Tiklodipiini

Tulehduskipulääkkeitä ei pidä antaa yhdessä tiklodipiinin kanssa suurentuneen verihituleidien toiminnan eston vuoksi.

Tulehduskipulääkkeet ja asetyylisalisylihappo

Muut kipulääkkeet mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2 -selektiiviset inhibiittorit: kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen (mukaan lukien asetyylisalisylihappo) samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se lisää haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.4).

Mifepristoni

Tulehduskipulääkkeitä ei pitäisi käyttää 8-12 vuorokauden mifepristonin annostelun jälkeen, koska tulehduskipulääkkeet voivat vähentää mifepristonin vaikutusta.

Käytettäessä naprokseenia seuraavien yhdistelmien kanssa annosta voidaan joutua säätämään tai potilasta tarkkailemaan:

Litium

Naprokseeni vähentää litiumin munuaispuhdistumaa. Tämän seurauksena litiumin pitoisuus seerumissa voi nousta jopa 40 %. Koska litiumilla on hyvin kapea terapeuttinen leveys, litiumin ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttöä pitäisi välttää, ellei seerumin litiumtasoja seurata säännöllisesti ja litiumin annosta voida pienentää.

Siklosporiini

Kuten kaikkien tulehduskipulääkkeiden kohdalla, varovaisuutta pitää noudattaa kun siklosporiinia annetaan samanaikaisesti naprokseenin kanssa, koska munuaistoksisuuden riski on lisääntynyt.

Probenesidi

Samanaikaisesti annosteltu probenesidi nostaa naprokseenin pitoisuutta plasmassa ja pidentää sen puoliintumisaikaa.

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet

Varovaisuutta pitää noudattaa kun naprokseenia annostellaan samanaikaisesti diureettien kanssa, koska diureettinen vaikutus voi vähentyä. Joidenkin tähän luokkaan kuuluvien lääkeaineiden on raportoitu estäneen furosemidin natriureettista vaikutusta. Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

Naprokseeni ja muut tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta.

ACE:n estäjät ja angiotensiini II antagonistit

ACE:n estäjän/angiotensiini II antagonistin yhtäaikainen annostelu tulehduskipulääkkeiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.4).

Takrolimuusi

Tulehduskipulääkkeiden ja takrolimuusin yhteiskäyttö voi altistaa munuaistoksisuudelle.

Klopidogreeli

Terveillä vapaaehtoisilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että klopidogreeli lisää naprokseenin aiheuttamaa verenhukkaa ruoansulatuskanavassa. Sama pätee todennäköisesti kaikkiin tulehduskipulääkkeisiin.

Kortikosteroidit

Kuten kaikkien tulehduskipulääkkeiden kohdalla, varovaisuutta pitää noudattaa kun kortikosteroideja annostellaan samanaikaisesti naprokseenin kanssa, koska ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski on lisääntynyt.

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

Ruoansulatuskanavan verenvuodon riski on lisääntynyt kun verihiutaleiden aggregaatiota estäviä lääkkeitä ja selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) käytetään yhdessä tulehduskipulääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Hydantoiinit, sulfonamidit ja sulfonyyliureat

Naprokseeni sitoutuu suuressa määrin plasman albumiiniin. Siksi hydantoiineja, antikoagulantteja, muita tulehduskipulääkkeitä, asetyylisalisyylihappoa tai sulfonamidia (joka sitoutuu suuressa määrin proteiineihin) samanaikaisesti saavia potilaita pitää tarkkailla näiden lääkkeiden yliannostuksen oireiden vuoksi. Hydantoiinia, sulfonamidia tai sulfonyyliureaa samanaikaisesti saavia potilaita pitää tarkkailla ja tarvittaessa muuttaa annostusta. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu interaktioita naprokseenin ja antikoagulanttien tai sulfonyyliureoiden välillä, mutta varovaisuutta pitää noudattaa, koska interaktioita on havaittu muilla tämän luokan ei-steroidirakenteisilla lääkeaineilla.

Naprokseenin käyttö suositellaan keskeytettäväksi väliaikaisesti 48 tuntia ennen lisämunuaisten toimintaa mittaavia kokeita, koska naprokseeni voi häiritä 17-ketogeenisten steroidien määrityksiä. Naprokseeni voi häiritä myös ja 5-hydroksi-indolietikkahapon määrityksiä.

Kinoloni-antibiootit

Eläinkokeet osoittavat, että tulehduskipulääkkeet voivat lisätä kinoloni-antibiootteihin liittyvää kouristusten riskiä. Potilailla, jotka käyttävät kinoloneja, voi olla suurempi riski saada kouristuksia.

Sydänglykosidit

Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, laskea glomerulusten suodatusnopeutta sekä nostaa sydänglykosidien pitoisuutta plasmassa kun niitä annetaan samanaikaisesti sydänglykosidien kanssa.

Tsidovudiini ja ibuprofeeni

Tulehduskipulääkkeiden ja tsidovudiinin yhteiskäyttö lisää hematologisen toksisuuden riskiä. On näyttöä siitä, että samanaikaisesti tsidovudiinia ja ibuprofeenia saavilla HIV-positiivilla hemofiliapotilailla on lisääntynyt riski saada hemartroosi tai hematooma.

Asetyylisalisyylihappo

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

Naprokseenin ja seuraavien lääkeaineiden yhdistelmien kliinistä merkitystä ei vielä ole todettu:

Samanaikainen antasidi- tai kolestyramiini-lääkitys tai ruokailu voi hidastaa naprokseenin imeytymistä, mutta se ei vaikuta imeytymisen määrään.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibiitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1%:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana naprokseenia ei pitäisi käyttää ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää naprokseenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- 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.

Imetys

Naprokseeni erittyy ihmisen rintamaitoon. Naprokseenin käyttöä imetyksen aikana pitää välttää.

Hedelmällisyys

Syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä estävien tuotteiden on havaittu heikentävän naisten hedelmällisyyttä vaikuttamalla ovulaatioon. Tämä vaikutus palautuu kun hoito lopetetaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Naprokseeni voi aiheuttaa uneliaisuutta tai heitehuimausta. Joissain tapauksissa tämä voi vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Naprokseenilääkityksen aikana havaittiin seuraavia haittavaikutuksia ja oireita, joiden vaikeusaste ja esiintymistiheys vaihteli ja jotka eivät kaikissa tapauksissa johtaneet hoidon lopettamiseen.

Esiintymistiheydet 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)

Elinjärjestelmä	Haittavaikutuksen esiintymistiheys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja Imukudos		Mustelmat, trombosyyttiaggregaation heikkeneminen, vuotoajan pidentyminen		Hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvon pieneneminen, aplastinen tai hemolyytinen anemia, trombosytopenia, neutropenia, granulocytoosi, eosinofilia, leukopenia		
Immunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio		Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Ruokahalun heikkeneminen		
Psyykkiset häiriöt				Unettomuus, hermostuneisuus, euforia, poikkeavat unet, keskittymiskyvyn heikkeneminen, kognitiivisten toimintojen heikkeneminen, lievä masennus, hallusinaatiot		
Hermosto		Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyöräytys		Aseptinen meningiitti, angioedeema, kouristuskohtaukset		
Silmät			Näön	Sarveis-		

			sumene- minen	kalvon samentumat, papilliitti, silmämunan- takainen näköhermo- tulehdus, papilledeema		
Kuulo ja tasapaino- elin		Korvien soiminen	Kierto- huimaus, kuulohäiriöt			
Sydän			Sydämen- tykytys	Verenpai- neen kohoaminen, sydämen vajaatoiminta		
Verisuo- nisto				Vaskuliitti		
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikar- sina		Hengen- ahdistus		Keuhkopöhö, eosinofiilinen keuhko- kuume, astma		
Ruoan- sulatus- elimistö		Närästys, pahoin- vointi, epämuka- va tunne epigast- riummin tai vatsan alueella, ummetus	Oksentelu, ruoansulatus- kanavan verenvuoto, peptinen haavauma, suutulehdus (harvoin haavainen), jano, dyspepsia, ripuli	Ruoansulatus- kanavan perforaatio, ei- peptiset haavaumat, koliitti, esofagiitti, verioksennus, haimatulehdus , suun kuivuus, nielun ärsytys		Gastriitti, suolitukos, ulseratiivi- sen koliitin ja Chronin taudin pahenemi- nen
Maksa ja sappi				Transaminaasi- , AFOS- tai bilirubiini- arvojen suureneminen, ikterus, maksatulehdus , joka on muutamassa tapauksessa johtanut kuolemaan		
Iho ja ihon- alainen kudos		Ihottuma, kutina	Purppura	Hiustenlähtö, nokkosihottu- ma, erythema multiforme, valoyliherk- kyysreaktiot mukaan		

				lukien krooninen ihoporfyria, kroonista ihoporfyriaa muistuttavat tapaukset, epidermolysis bullosa, epidermaalinen nekrolyysi, erythema nodosum, punajäkälä, märkärakku-laiset reaktiot, lääkeihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä		
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihashyökkös		Myalgia, SLE (systeminen lupus erythematosus)
Munuaiset ja virtsatie				Pollakisuria, proteinuria, glomerulonefriitti, interstitiaalinen nefriitti, munuaisten papillonekroosi, nefroottinen oireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta, hematuria, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen, hyperkalemia		
Sukupuolielimet ja rinnat						Naisen hedelmättömyys
Yleisoireet ja antopainokassa todetta-		Ääreisosien turvotus	Hikoilu	Uupumus, ruumiinlämmön lasku, kuume		Huonovointisuus

vat haitat						
-------------------	--	--	--	--	--	--

Tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten tulokset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että naprokseenin käyttö etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaiskäytössä voi olla yhteydessä lievästi suurentuneeseen valtimotromboosiriskiä (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, uneliaisuus, huimaus, desorientaatio, ripuli, mahalaukun verenvuoto, kouristuskohtaukset (harvoin), maksan toiminnan ohimenevät muutokset, hypotrombinemia, munuaisten vajaatoiminta, apnea ja metabolinen asidoosi. Ensijaisihoitona imeytymistä ehkäistään mahahuuhtelun avulla ja sen jälkeen juotetaan vettä tai hedelmäjuomaa, jonka kanssa annetaan lääkehiiltä (adsorbentti) ja natriumsulfaattia (laksatiivi). Jos määrä on suuri, on aiheellista tehdä mahahuuhtelu ja jättää lääkehiiltä ja natriumsulfaattia mahaan.

Happo-emästasapainoa on seurattava huolellisesti mahdollisen vaikean metabolisen asidoosin vuoksi.

Jatkohoito on elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista.

Hemodialyysi ei pienennä naprokseenipitoisuuksia plasmassa, sillä naprokseeni sitoutuu suuressa määrin proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, propionihappojohdokset, ATC-koodi: M01AE02.

Toimintamekanismi

Naprokseeni on ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke, joka alentaa kuumetta. Tämä on osoitettu klassisilla eläinkoemalleilla. Naprokseenin tulehdusta estävät vaikutukset tulevat esiin myös eläimillä, joilta on poistettu lisämunuaiset, mikä osoittaa että naprokseenin vaikutus ei välity aivolisäke-lisämunuaisakselin kautta.

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, naprokseeni estää prostaglandiinisyntetaasia. Tarkkaa tulehdusta estävää vaikutusmekanismia ei tunneta, kuten ei muidenkaan tulehduskipulääkkeiden kohdalla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Imeytyminen ruoansulatuskanavasta suun kautta annosteltuna on käytännössä täydellistä ja suhteellisen nopeaa.

Jakautuminen

Naprokseeni sitoutuu normaaleilla annoksilla vahvasti plasman proteiineihin (> 99 %).

Biotransformaatio

30 % naprokseenista muunnetaan maksassa 6-O-demetyylinaprokseeniksi.

Eliminaatio

Annostuksen suurentuessa erittyminen virtsaan on nopeampaa kuin mitä lineaaristen prosessien perusteella voitaisiin olettaa. Puoliintumisaika plasmassa on noin 11-15 tuntia. Noin 95 % annoksesta erittyy virtsaan, pääasiassa naprokseenina, 6-O-demetyylinaprokseenina tai näiden konjugaatteina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Naprokseeni ei ollut karsinogeeninen rotilla kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa, jossa naprokseenia annettiin 8, 16 ja 24 mg/kg vuorokaudessa ruoan yhteydessä SpragueDawley -rotille.

Mutageenisuus

Mutageenisuutta tutkittiin viidessä *Salmonella typhimurium*- ja yhdessä *Saccharomyces cerevisiae* -solulinjassa sekä hiiren lymfomatestia käyttäen. Naprokseeni ei ollut mutageeninen näissä testeissä.

Hedelmällisyys

Naprokseeni ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen tutkimuksissa, joissa sitä annettiin suun kautta 30 mg/kg vuorokaudessa urosrotille ja 20 mg/kg vuorokaudessa naarasrotille.

Teratogeenisuus

Naprokseeni ei ollut teratogeeninen kun sitä annettiin suun kautta 20 mg/kg vuorokaudessa rotille ja kaneille organogeneesin aikana.

Peri-/postnataali vaikutukset

Kun tiineinä oleville rotille annettiin suun kautta naprokseenia annoksilla 2, 10 ja 20 mg/kg vuorokaudessa tiineyden viimeisen kolmanneksen aikana, synnytys vaikeutui. Tämä on tunnettu vaikutus tämä luokan yhdisteillä ja sama vaikutus on kuvattu myös asetyyliisovalyylihapolla ja indometasiinilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Natriumtarkkelysglykolaatti
Povidoni (E1201)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Naproxen Orion –tabletit ovat saatavilla kirkkaissa PVC/PE/PVdC –alumiiniläpipainopakkauksissa ja valkoisessa läpinäkymättömässä HDPE-purkissa, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenierrekorkki, jossa on induktiosinetoitu sisäpinta.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus: 7, 10, 12, 15, 16, 20, 24, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 ja 500 tablettia

HDPE-purkki:

Naproxen Orion 250 mg tabletit: 30, 100, 250 ja 1000 tablettia

Naproxen Orion 500 mg tabletit: 30, 100 ja 500 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
FRN 1913, Floriana
Malta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

250 mg: MTnr 33891 FI

500 mg: MTnr 33892 FI

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.7.2018