

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pronaxen 25 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 25 mg naprokseenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Sorbitoli (E420) 400 mg/ml

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218) 1 mg/ml

Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216) 0,2 mg/ml

Natriumia 0,8 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Valkoinen tai melkein valkoinen, tasa-aineinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Nivelreuma (myös lasten), selkärankareuma ja muut reumaattiset niveltulehdukset
- Nivelrikko
- Akuutti kihti
- Post-traumaattiset ja postoperatiiviset tulehdus- ja kiputilat
- Hammassärky sekä suunkirurgisten leikkausten ja toimenpiteiden aiheuttama kipu
- Kuume
- Kuukautiskivut
- Primäärinen menorrhagia ja menorrhagia kierukkaa käyttävillä naisilla
- Migreenin ehkäisy ja hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4.).

Aikuiset

Yksilöllisen tarpeen mukaan tavallisesti 250–500 mg (10–20 ml) kahdesti vuorokaudessa.

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

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

Akuutin migreenikohtauksen ja akuutin kihtikohtauksen hoidossa suositeltu aloitusannos on 500–

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

Iäkkäät potilaat

Yli 70-vuotiailla plasman vapaan naprokseenin pitoisuus on nuorempiin verrattuna korkeampi ja naprokseenin eliminaatio hitaampaa. Iäkkäät potilaat voivat muita potilaita herkemmin saada haittavaikutuksia tulehduskipulääkkeistä. Näistä syistä johtuen iäkkäille potilaille suositellaan edellä kuvattuja pienempiä kerta-annoksia eli 250 mg (10 ml) kahdesti vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Astma ja allergia, jos potilas saa yliherkkyysoireita asetyylisalisylihaposta tai muista tulehduskipulääkkeistä
- Viimeinen raskauskolmannes
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön
- Akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia)
- Muut ruuansulatuskanavan verenvuodoille altistavat tilat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naprokseenia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Iäkkäät potilaat

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikkea 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 keskivaikkea tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sekä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Kuivumistila tulehduskipulääkkeen (eli NSAID:n) käytön aikana lisää munuaisten akuutin vajaatoiminnan vaaraa, joten potilaan mahdollinen kuivumistila pitää hoitaa ennen naprokseenihoidon aloittamista. Potilaille, joilla on ollut merkittävä kuivumistila, naprokseenihoito tulisi aloittaa varovaisesti. Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, naprokseeni on aiheuttanut pitkäaikaisessa hoidossa munuaisten papillanekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia.

Munuaistoksisuutta on havaittu myös potilailla, joilla prostaglandiinit ylläpitävät munuaisverenkiertoa. Tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa aiheuttaa näille potilaille annosriippuvaisesti prostaglandiinien muodostumisen vähenemisen, mikä johtaa munuaisten verenkierron vähenemiseen. Tästä voi seurata munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen. Suurin riski on iäkkäillä, diureetteja tai ACE:n estäjiä käyttävillä potilailla sekä potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta tai sydämen vajaatoiminta. Hoidon keskeyttämisen jälkeen potilaan tila tyypillisesti palautuu hoitoa edeltäneelle tasolle.

Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista

tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruuansulatuskanavan 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 hyytymisjärjestelmän toimintaa heikentävä sairaus tai trombosytopenia. Ruuansulatuskanavan verenvuodon vaara lisääntyy myös tällä mekanismilla.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkeannoksilla. On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihutaleiden aggregaatiota estävistä lääkkeistä (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

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

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruuansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä sairauden oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Ihohaittavaikutukset

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

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

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

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

Apuaineet

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

Pronaxen-oraalisuspensio sisältää sorbitolia 400 mg/ml. Ohjeen mukaisista vuorokausiannoksista saadaan 1,6 g–20 g sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei

tule käyttää tätä lääkettä. Sorbitolilla voi olla lievä laksatiivinen vaikutus.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Probenesidi hidastaa naprokseenin eliminaatiota kilpailemalla glukuronidaatiosta sekä biliaarisesta ja tubulaarisesta sekreetiosta. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti esim. kihdin hoidossa, on suositeltavaa pienentää naprokseenin annostusta ja seurata potilasta huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Yhteiskäyttö diureettien, ACE:n estäjien sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien kanssa
Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän/angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi -inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Tulehduskipulääkkeen (NSAID:n) ja ACE:n estäjän/angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana. Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

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

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

Asetyyylisalisyylihappo

Kliinisen farmakodynaamisen tiedon mukaan pidempään kuin vuorokauden jatkunut naprokseenin samanaikainen käyttö voi heikentää matala-annoksen asetyyylisalisyylihapon vaikutusta verihitaleiden 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).

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

Merkittävät yhteisvaikutukset naprokseenin ja oraalisten sokeritautilääkkeiden tai epilepsialääkkeiden välillä ovat epätodennäköisiä. Naprokseenin on osoitettu syrjäyttävän valproiinihappoa plasman 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 lääkeytykseen lisätään tai siitä poistetaan naprokseeni.

Naprokseeni hidastaa litiumin eliminaatiota. Seerumin litiumipitoisuutta on seurattava ja tarvittaessa

muutettava litiumin annostusta, jos potilaan lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan naprokseeni.

Naprokseeni voi hidastaa metotreksaatin, siklosporiinin ja aminoglykosidiantibioottien eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusfiltraatiosta) ja lisätä niiden toksisuutta. Yhteisvaikutus on kuitenkin epätodennäköinen matala-annoksisen (reumasairauksien hoidossa käytettävät annokset) metotreksaattihoidon yhteydessä.

Naprokseeni voi muuttaa takrolimuusin sitoutumista plasman proteiineihin ja altistaa munuaistoksisuudelle. Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta ja mahdollisuuksien mukaan lääkeannokset on säädettävä seerumin pitoisuusmääritysten perusteella.

Naprokseeni voi muuttaa zidovudiinin metaboliaa. Tämän ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta.

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

Naprokseeni voi häiritä 17-ketogeenisten steroidien ja 5-hydroksi-indolietikkahapon määrityksiä virtsasta (lisämunuaissairauksien diagnostiikassa). Tämä vältetään, jos naprokseenin käyttö lopetetaan 72 tuntia ennen näytteenottoa tai -keräystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

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

Tämän vuoksi naprokseeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Naprokseeni ei yleensä vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Joskus esiintyy haittavaikutuksina väsymystä, keskittymiskyvyn heikkenemistä, huimausta tai näköhäiriöitä (ks. kohta 4.8). Jos näitä oireita ilmaantuu, autolla ajoa ja koneiden käyttöä on vältettävä.

4.8 Haittavaikutukset

Naprokseenin aiheuttamat haittavaikutukset ilmenevät lähinnä ruuansulatuskanavan alueella sekä keskushermostohaittavaikutuksina, ja ne ovat yleensä annoksesta riippuvaisia.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

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

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos					eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia, hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä				yliherkkyysoireet, anafylaksia, angioneuroottinen ödeema	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			hyperkalemia		
Psyykkiset häiriöt			mielialan muutokset, masennus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, kognitiivinen toimintahäiriö, unettomuus, unihäiriöt		
Hermosto		päänsärky, pyöritys, huimaus			aseptinen meningiitti, Parkinsonin taudin paheneminen

Silmät		näköhäiriöt			
Kuulo ja tasapainoelin		tinnitus, kuulohäiriöt		kuulonalenema	
Sydän*)		sydämen vajaatoiminnan paheneminen (turvotukset, hengenhädistys)	palpitaatiot		
Verisuonisto*)					vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				astman paheneminen	eosinofiilinen pneumoniitti
Ruuansulatuselimistö**)	ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi, ummetus	suutulehdus, ripuli, oksentelu, dyspepsia	ruuansulatuskanavan haavaumat, verenvuodot ja/tai perforaatiot, verioksennus, veriulostus		sylikirauhasturvotus, haimatulehdus
Maksa ja sappi			maksaentsyymien kohoaminen, keltaisuus	toksinen maksatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudus***)		kutina, lievät ihottumat, urtikaria, lisääntynyt hikoilu, purppura, ekkymoosi		hiustenlähtö, valoyliherkkyys, pseudoporfyria	punajäkälän paheneminen, kyhmyruusun paheneminen, punahukan (SLE) paheneminen, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, eryteema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos				lihaskivut, lihasheikkous	
Munuaiset ja virtsatiet					verivirtsaisuus, munuaisten vajaatoiminta, glomerulonefriitti, interstitiaalinen friitti, nefroottinen syndrooma, papillarinekroosi
Sukupuolielimet ja rinnat			kuukautishäiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsyneisyys			

*) Sydän ja verisuonisto

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella eräiden tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4).

***) 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 hyötyhaitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireina ovat yleensä pahoinvointi, oksentelu, mahakivut, tokkuraisuus tai kouristukset. Aikuisilla on kuvattu 5–25 g:n yliannoksia, joista ei ole aiheutunut erityisiä haittavaikutuksia, mutta joillekin jo 6–12 g:n yliannokset ovat toisille aiheuttaneet vakavan myrkytystilan (metabolinen asidoosi, munuaisten vajaatoiminta, kouristukset, apnea, keskushermostolama). Potilaalle annetaan lääkehiiltä imeytymisen estämiseksi ja enterohepaattisen kierron katkaisemiseksi. Muilta osin yliannostuksen hoito on supportiivista. Naprokseeni ei dialysoitu, mutta hemodialyysillä voidaan nopeuttaa naprokseenin päämetaboliitin 6-O-demetyylinaprokseenin eliminaatiota. H₂-salpaaja- tai protonipumpun estäjälääkitystä tulee harkita ruuansulatuskanavan komplikaatioiden ehkäisemiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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-oksigenaasiin ja prostaglandiinisynteesin estoon. Naprokseeni alentaa kuumetta estämällä sentraalista prostaglandiinisynteesiä ja lievittää tulehdusta sekä kipua estämällä perifeeristä prostaglandiinisynteesiä, mikä puolestaan vähentää kipua ja tulehdusta voimistavien välittäjäaineiden vapautumista. Naprokseenin vaikutukset mahan limakalvon 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 kerta-annoksen jälkeen (25 mg/ml, 10 ml) 1–1½ tunnissa ja huippupitoisuus on n. 50 mikrog/ml. Terapeuttisena pitoisuutena plasmassa pidetään 30–90 mikrog/ml. Naprokseeni sitoutuu vahvasti plasman proteiineihin (> 99 %), pääosin albumiiniin mutta myös globuliineihin, ja jakautumistilavuus on n. 0,15 l/kg. Naprokseenin kokonaispitoisuus nivelnesteessä on 65–70 % pitoisuudesta plasmassa, mutta vapaan naprokseenin pitoisuudet ovat samat. Naprokseenin farmakokinetiikka on lineaarista aina 500 mg:n kerta-annoksiin saakka. Tätä suuremmilla annoksilla plasman proteiineihin sitoutuminen saturoituu, vapaan naprokseenin pitoisuus kasvaa ja eliminaatio nopeutuu. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on 12–15 tuntia ja nivelnesteestä jopa 30 tuntia. Naprokseeni metaboloituu maksassa (CYP 450 isoentsyymit 1A2, 2C8 ja 2C9) farmakologisesti inaktiiviseksi 6-O-demetyylinaprokseeniksi. Naprokseeni ja 6-O-demetyylinaprokseeni erittyvät pääosin virtsaan sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteinaan. Enterohepaattista kiertoa ilmeisesti on mutta sen määrää ei tunneta. Ulosteeeseen 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 vuorokausiannoksilla. Poikasilla on havaittu ruuansulatuskanavan haavaumia sekä ductus arteriosuksen ennenaikaiseen sulkeutumiseen liittyviä sydän- ja keuhkomuutoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E420)
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
Sitruunahappo, vedetön
Natriumsitraatti
Glyseroli 85 %
Ksantaanikumi
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumkarboksimeetyyliselluloosa
Polysorbaatti 80
Sukraloosi (E955)
Puhdistettu vesi
Suklaa-aromi

Suklaa-aromi:
Etyylivanilliini
Vanilliini
Isoamyylifenyyliasetaatti
Heliotropiini
2,3,5- Trimetyylipyratsiini
Maltoli
Kanelialdehydi
Propyleeniglykoli (E1520)
Triasetiini (E1518)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

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

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Ravistettava ennen käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12999

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.3.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pronaxen 25 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter innehåller 25 mg naproxen.

Hjälpämnen med känd effekt:

Sorbitol (E420) 400 mg/ml

Metylparahydroxibensoat (E218) 1 mg/ml

Propylparahydroxibensoat (E216) 0,2 mg/ml

Natrium 0,8 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

Vit eller nästan vit, homogen suspension.

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 menorragi och menorragi hos kvinnor som använder spiral
- Förebyggande och behandling av migrän.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna

Enligt individuellt behov vanligen 250–500 mg (10–20 ml) två gånger per dygn.

Ifall morgonstelhet är det dominerande symptomet i ledgångsreumatism kan det räcka med en engångsdos på 500–750 mg (20–30 ml) på kvällen.

Vid förebyggande av migrän är den rekommenderade dosen 250–500 mg (10–20 ml) två gånger per dygn.

Vid behandling av akuta migrän- och gikthanfall är den rekommenderade startdosen 500–750 mg (20–30 ml) och därefter 250–500 mg (10–20 ml) två gånger per dygn. Den maximala dosen är 1 250 mg (50 ml) per dygn.

Vid behandling av menstruationssmärter och riklig menstruationsblödning är den rekommenderade startdosen 250–500 mg (10–20 ml) och därefter 250–500 mg (10–20 ml) två gånger per dygn. Dygnsdoser över 1 000 mg (40 ml) eller behandlingstider på över en vecka rekommenderas inte.

Pediatrik population

För barn över 1 år är den rekommenderade dygnsdosen 10 mg/kg delat i två deldoser. Dosering sker i enlighet med den bifogade doseringstabellen. Till barn som väger över 50 kg kan ges vuxen dos.

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

Äldre patienter

Hos över 70-åringar är koncentrationen av fritt naproxen i plasma högre än hos yngre och elimineringen av naproxen 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 (10 ml) två gånger per dygn.

Njursvikt

Naproxen bör ges med lägsta effektiva dos till patienter med lindrig njursvikt och njurfunktionen bör kontrolleras. Användning av Pronaxen-oral suspension bör undvikas, om möjligt, 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-oral suspension bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Användning av Pronaxen-oral suspension bör undvikas, om möjligt, hos patienter med svår leversvikt eller cirrotisk leversjukdom.

Administreringssätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Astma och allergi, ifall patienten får överkänslighetssymptom av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel
- Sista graviditetstrimestern
- Svår hjärtsvikt
- 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 gastrointestina blödningar.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Läkemedlets biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortaste möjliga behandlingstid för att behandla 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 gastrointestina blödningar eller perforeringar, vilka kan vara livshotande.

Effekter på hjärta, cirkulationsorgan och cerebrovaskulär 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 studier 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, diagnostiserad ischemisk hjärtsjukdom, störning i perifera blodomloppet och/eller cerebrovaskulär 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 av vissa blodtryckssänkande medel (se avsnitt 4.5).

Effekter på njurarna

Njurfunktionen och hemodynamiken hos äldre patienter och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, hypertension eller hjärtsvikt ska övervakas 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 den renala cirkulationen. Hos dessa patienter kan användning av NSAID-läkemedel orsaka en dosberoende reduktion i prostaglandinbildningen, vilket leder till minskad renal cirkulation. 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. Efter att NSAID-behandlingen avbryts återställs vanligtvis patientens tillstånd till samma nivå som innan behandlingen påbörjades.

Gastrointestinala blödningar, sår och perforationer

Gastrointestinala blödningar, sår eller perforationer, 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 trombocytaktivering och -aggregation 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 försämrar koaguleringsystemets funktion. Risken för gastrointestinala blödningar ökar också via denna mekanism.

Risken för gastrointestinala blödningar, sår eller perforationer 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. Ordinerings 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. Patienter ska varnas om andra läkemedel som kan öka risken för sår eller blödningar, såsom kortikosteroider, antikoagulantia (såsom warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare och läkemedel som hämmar aggregation av blodplättar (såsom acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Användning av Pronaxen-oral suspension ska avslutas om patienten drabbas av gastrointestinala sår eller blödningar.

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).

Hudreaktioner

Svåra hudreaktioner, ibland livshotande, såsom exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys eller Stevens–Johnsons syndrom har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.8). Risken att drabbas av denna typ av biverkningar är störst i början av behandlingen och majoriteten av biverkningar har inträffat under den första behandlingsmånaden. Användning av Pronaxen-oral suspension ska avslutas vid första tecken på hudutslag, slemhinneförändringar eller andra tecken på överkänslighet.

Användning av naproxen kan minska fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Man bör överväga att avsluta naproxenbehandlingen hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller som genomgår barnlöshetsundersökningar.

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

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

Pronaxen-oral suspension innehåller metyl- och propylparahydroxibensoat, vilka kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Pronaxen-oral suspension innehåller sorbitol 400 mg/ml. Av en dygnsdos given enligt instruktionerna fås 1,6 g–20 g sorbitol. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan ha en mild laxerande effekt.

Detta läkemedel innehåller 0,8 mg/ml natrium, alltså 24 mg natrium per 30 ml dos. Denna dos motsvarar 1,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Probenecid fördröjer elimineringen av naproxen genom att konkurrera om glukuronidation och biliär och tubulär sekretion. Ifall dessa läkemedel används samtidigt t.ex. vid behandling 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 cyklooxygenashämmare 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 risk för ökade biverkningar.

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 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 sår 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).

Trombocyttaggregationshämmare 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 medicineringsplan.

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 fördröja 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 iakttas vid samtidig användning och läkemedelsdoserna ska, om möjligt, justeras enligt serumkoncentrationerna.

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

Naproxen kan sänka effekten av vissa diuretika och vissa andra blodtryckssänkande medel, såsom betablockerare och ACE-hämmare. Detta ska beaktas särskilt vid påbörjande av blodtrycksbehandling.

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 eller -insamlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha skadliga effekter på graviditeten och/eller fosterutvecklingen. 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 av äggceller och ökad fosterdödlighet. Ökad förekomst av olika missbildningar (bl.a. kardiovaskulära) har dessutom rapporterats enligt djurförsök när prostaglandinsynteshämmare administrerats under organogenesen.

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 graviditetstrimestern, 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 graviditetstrimestern 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 trombocytaggregation 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 graviditetstrimestern (se avsnitt 4.3 och 5.3).

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

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 matsmältningskanalen och i det centrala nervsystemet och är i allmänhet dosberoende.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

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
Blodet och lymfsystemet					Eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos
Immunsystem-sjukdomar				Överkänslighetsreaktioner, anafylaxi, angioneurotiskt ödem	
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi		
Psykiatriska sjukdomar			Ändringar i humöret, depression, försämring av koncentrationsförmågan, kognitiv funktionsstörning, sömnlöshet, sömnstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, svindel			Aseptisk meningit, förvärrad Parkinsons sjukdom
Ögon		Synstörningar			

Sjukdomar i öron och balansorgan		Tinnitus, hörselstörningar		Hörselnedsättning	
Hjärtsjukdomar *)		Förvärrad hjärtsvikt (svullnad, andnöd)	Palpitationer		
Vaskulära sjukdomar*)					Vaskulit
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar				Förvärrad astma	Eosinofil pneumonit
Magtarmkanalen**)	Smärta i övre buken, halsbränna, illamående, förstoppning	Muninflammation, diarré, kräkningar, dyspepsi	Gastrointestinala sår, blödningar och/eller perforationer, blodkräkningar, blodig avföring		Spottkörtelsvullnad, pankreatit
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymmer, gulsot	Toxisk leverinflammation	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad***)		Klåda, lindriga utslag, urtikaria, ökad svettning, purpura, ekkymos		Håravfall, ljusöverkänslighet, pseudoporfyri	Förvärrad <i>lichen ruber</i> , förvärrad knölrös, förvärrad systemisk <i>lupus erythematosus</i> (SLE), toxisk epidermal nekrolys, <i>erythema multiforme</i> , Stevens–Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskelsmärta, muskelsvaghet	
Njur- och urinvägs-sjukdomar					Hematuri, nedsatt njurfunktion, glomerulonefrit, interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, papillär nekros
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst			Menstruationsstörningar		
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		Trötthet			

*) Hjärtsjukdomar och vaskulära sjukdomar

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 (ulkus), 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 använt läkemedlet. I sällsynta fall har gastrit förekommit.

*****)** Sjukdomar i 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 godkänts. 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 cyklooxygenaszymer. Naproxen sänker feber genom att inhibera central prostaglandinsyntes och lindrar inflammation och smärta genom att inhibera perifer prostaglandinsyntes, vilket i sin tur minskar 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 uppnås den maximala plasmakoncentrationen med en 250 mg engångsdos (25 mg/ml, 10 ml) på 1–1½ timme och den maximala koncentrationen 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 för snabbas. 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 sår och blödningar, ibland även CNS-stimulering eller CNS-depression med associerade darningar 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 sår och kardiopulmonella förändringar associerade med för tidig slutning av *ductus arteriosus*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E420)
Metylparahydroxibensoat (E218)
Propylparahydroxibensoat (E216)
Citronsyra, vattenfri
Natriumcitrat
Glycerol 85 %
Xantangummi
Cellulosa, mikrokristallin
Natriumkarboximetylcellulosa
Polysorbat 80
Sukralos (E955)
Vatten, renat
Chokladarom

Chokladarom:

Etylvanillin
Vanillin
Isoamylfenylacetat
Heliotropin
2,3,5-Trimetylpyrazin
Maltol
Kanelaldehyd
Propylenglykol (E1520)
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-flaska, barnsäker PP-kork.
Förpackningsstorlekar: 100 ml och 200 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Omskakas före användning.

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

12999

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9.3.1998
Datum för den senaste förnyelsen: 21.9.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.10.2022