

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naproxen Krka 550 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 550 mg natriumnaprokseenia, mikä vastaa 500 mg:aa naprokseenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Tabletit ovat soikeita, hieman kaksoiskuperia, sinisiä kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre. Koko: 18 x 8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Naproxen Krka -tabletteja käytetään

- nivelreuman (mukaan lukien lastenreuma), nivelrikon (arthrosis deformans), pehmytosareuman, posttraumaattisten ja postoperatiivisten tulehdus- ja kiputilojen hoitoon
- selkärankareuman hoitoon
- kihdin hoitoon
- ei-elimellisestä syystä johtuvan dysmenorrean hoitoon
- migreenin esto- ja kohtaushoitoon
- menorragian hoitoon kierukkaa käyttävillä naisilla
- odontologisten posttraumaattisten ja postoperatiivisten turvotus-, tulehdus- ja kiputilojen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Suosittelun vuorokausiannos on 550–1100 mg natriumnaprokseenia jaettuna aamu- ja iltannokseen.

Dysmenorrea ja migreeni

Suosittelu aloitusannos on 550 mg natriumnaprokseenia kerta-annoksena ensioireiden ilmaantuessa, korkeintaan 1375 mg/vrk.

Ylläpitoannos

Suosittelun ylläpitoannos on 550–1100 mg natriumnaprokseenia kerta annoksena tai jaettuna kahteen annokseen (aamu- ja ilta-annokseen).

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys naprokseenille, natriumnaprokseenille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joille asetyylisalisyylihappo tai muu tulehduskipulääke on aiheuttanut astmaa, nuhaa tai urtikariaa.

Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.

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).

Viimeinen raskauskolmannes.

Alle 5-vuotiaat lapset.

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 lyhimmän 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.

Ruuansulatuskanavan oireet

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.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavan haavauma, etenkin jos siihen on liittynyt verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmällä saatavissa olevalla lääkeannoksella. 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 pitää 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 verihiutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Naproxen Krka -valmisteen 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 Haittavaikutukset).

Nivelreumapotilaat, joilla oli aiemmin ollut ylemmän ruoansulatuskanavan toimintahäiriö ja/tai jotka eivät sietäneet mitään muuta yleisesti käytettyä ei-steroidista tulehduskipulääkettä, sietivät tutkimuksen mukaan naprokseenia yleensä hyvin.

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka sairastavat verenpainetauti ja/tai sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Vaikkakin nykyisten tietojen perusteella naprokseenin käyttöön (1000 mg/vrk) voi liittyä pienempi riski, sitä ei voida kokonaan sulkea pois.

Naproxen Krka -valmistetta on määrättävä tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamattomia verenpainetauti, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua sepelvaltimotautia tai ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes ja tupakointi).

Ihoreaktiot

Vakavia, joskus hengenvaarallisiaakin ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysia on raportoitu hyvin harvoin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Naproxen Krka -valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Iäkkäät potilaat

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia. Koska puhdistuma pienenee iän myötä, näiden potilaiden annosta on asianmukaista muuttaa suositellun annosvälin alimmalle tasolle (ks. kohta 4.2).

Anafylaktiset reaktiot

Yliherkkyysoireitä voi ilmetä herkillä yksilöillä. Anafylaktisia / anafylaktoidisia reaktioita saattaa esiintyä myös potilailla, joilla ei ole ilmennyt aikaisempia yliherkkyysoireitä asetyylisalisyylihapolle, muille ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille tai valmisteille, jotka sisältävät naprokseenia. Reaktioita voi esiintyä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeemaa, bronkospastisia reaktioita (esim. astma), nuhaa tai nenäpolyyppeja. Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa kuolemaan.

Bronkospasmien mahdollisuus lisääntyy, jos potilailla on tai on joskus ollut astma, allerginen sairaus tai yliherkkyyttä asetyylisalisyylihapolle.

Munuaisiin kohdistuvat vaikutukset

Naprokseenivalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toiminnan poikkeavuuksia, munuaisten vajaatoimintaa, akuuttia interstitiaalfriittiä, verivirtsaisuutta, valkuaisvirtsaisuutta, munuaisnystykuoliota ja silloin tällöin nefroottista oireyhtymää (ks. kohta 4.8).

Natriumnaprokseeni estää prostaglandiinien synteesiä. Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytössä, Naproxen Krka -valmisteen käytössä on siksi oltava varovainen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä tai joilla on aikaisemmin ollut munuaissairaus. Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla on verivolyymien ja/tai munuaisverenkierron vähenemistä aiheuttava sairaus, jossa munuaisten prostaglandiinit ylläpitävät munuaisverenkiertoa. Näillä potilailla Naproxen Krka -valmisteen tai muiden tulehduskipulääkkeiden anto saattaa heikentää munuaisten prostaglandiinien muodostumista annoksesta riippuvaisesti ja aiheuttaa siten munuaisten dekompensoitumisen tai munuaisten vajaatoiminnan ilmenemisen.

Näiden reaktioiden riski on suurin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, hypovolemia, sydämen vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta tai suolavaje sekä diureetteja, ACE:n estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia käyttävillä potilailla ja iäkkäillä potilailla. Naproxen Krka -lääkityksen lopettamisen jälkeen potilaan munuaisten toiminta palautuu usein lääkitystä edeltävälle tasolle. Tällaisille potilaille Naproxen Krka -valmistetta on annettava varoen, ja seerumin kreatiniinitasoa ja/tai kreatiniinipuhdistumaa on suotavaa seurata ja varmistaa potilaiden riittävä nesteytys. Annoksen pienentämistä tulisi harkita, jotta vältetään metaboliittien mahdolliselta liialliselta kumuloitumiselta.

Naproxen Krka -valmistetta ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 20 ml/min, koska heillä natriumnaprokseenin metaboliittien on todettu kumuloituvan.

Hemodialyysi ei alenna plasman naprokseenipitoisuutta, sillä lääke sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin.

Maksaan kohdistuvat vaikutukset

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, naprokseeni saattaa suurentaa joitakin maksa-arvoja. Häiriöt maksan toiminnassa saattavat ennemminkin johtua yliherkkyydestä kuin suorasta toksisuudesta. Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, natriumnaprokseenin käytön yhteydessä on raportoitu vakavia maksaan kohdistuvia vaikutuksia, mm. keltaisuutta ja (joissain tapauksissa fataalia) maksatulehdusta. Ristireaktioita on myös todettu (ks. kohta 4.8).

Vereen kohdistuvat vaikutukset

Natriumnaprokseeni estää verihytaleiden aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Tämä on otettava huomioon vuotoaikaa määritettäessä.

Potilaita, joilla on veren hyytymishäiriöitä tai jotka saavat hemostaasiin vaikuttavaa lääkitystä, on seurattava tarkasti natriumnaprokseenihoidon aikana. Potilailla, joilla on suuri verenvuodon riski tai jotka saavat veren hyytymistä estävää kokonaishoitoa (esim. dikumarolijohdannaisia), verenvuodon riski voi olla suurentunut, jos he saavat samanaikaisesti natriumnaprokseenia.

Silmiin kohdistuvat vaikutukset

Tutkimukset eivät ole osoittaneet natriumnaprokseenista johtuvia muutoksia silmissä.

Tulehduskipulääkkeiden, myös natriumnaprokseenin, käyttäjillä on raportoitu harvoin vakavia silmiin kohdistuvia vaikutuksia, mm. näköhermon nystyn tulehdusta, silmämunan takaisen näköhermon tulehdusta sekä näköhermon nystyn turvotusta, joskaan syy-seuraussuhdetta ei ole pystytty

todistamaan. Silmälääkärin tutkimus on aiheellinen, jos potilaille tulee näköhäiriöitä Naproxen Krka -hoidon aikana.

Tärkeää tietoa Naproxen Krka -valmisteen sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää 50,16 mg natriumia per tabletti, joka vastaa 2,51% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antikoagulantit

Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Asetyyilisalisyylihappo

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

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

Samanaikaiseen käyttöön tulehduskipulääkkeiden kanssa liittyy suurentunut ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit

Samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi suurentaa ruuansulatuskanavan haavaumien tai verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4)

Antasidit tai kolestyramiinit

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

Hydantoinijohdannaiset tai sulfonyyliureajohdannaiset

Koska natriumnaprokseeni sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin, varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti hydantoini- tai sulfonyyliureajohdannaisia, koska nämä lääkevalmisteet sitoutuvat myös plasman proteiineihin. Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti naprokseenia ja hydantoinia, sulfonamidia tai sulfonyyliureaa, on tarkkailtava ja annosta on tarvittaessa muutettava.

Probenesidi

Probenesidin samanaikainen anto pidentää natriumnaprokseenin puoliintumisaikaa ja suurentaa sen pitoisuutta plasmassa.

Metotreksaatti

Natriumnaprokseeni vähentää metotreksaatin tubulaarista eritystä; samanaikainen anto saattaa siten lisätä metotreksaatin toksisuutta.

Litium

Litiumin ja natriumnaprokseenin samanaikainen anto suurentaa plasman litiumpitoisuuksia.

Beetasalpaajat, ACE:n estäjät ja angiotensiinireseptorin salpaajat

Naprokseeni saattaa heikentää beetasalpaajien, ACE:n estäjien ja angiotensiinireseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin natriumnaprokseenin ja ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien samanaikaiseen käyttöön liittyy suurentunut munuaisten vajaatoiminnan riski, etenkin potilailla, joilla on aiemmin ollut munuaisten toiminnan heikkenemistä (ks. kohta 4).

Steroidit

Jos steroidiannosta pienennetään tai se lopetetaan kokonaan naprokseenihoidon aikana, on steroidiannosta pienennettävä asteittain. Potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten varalta (mm. lisämunuaisten vajaatoiminta tai niveltulehduksen oireiden paheneminen).

Siklosporiini

Yhteisvaikutukset natriumnaprokseenin ja siklosporiinin välillä ovat mahdollisia.

Naprokseeni estää verihutaleiden aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Tämä on otettava huomioon vuotoaikaa määrittäessä.

Naprokseeni oletetaan voivan häiritä 17-ketogeenisten steroidien määrityksiä, joten naprokseenihoito on suositeltavaa keskeyttää väliaikaisesti 48 tuntia ennen lisämunuaisten toimintaa mittaavia kokeita. Naprokseeni voi myös häiritä 5-hydroksi-indolyliasetaatin määrityksiä virtsasta.

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 jopa noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana natriumnaprokseenia ei pidä käyttää, ellei ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää natriumnaprokseenia, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (johon liittyy 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:

- verihutaleiden aggregaation estymiselle ja mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin.
- kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi natriumnaprokseeni on vasta-aiheinen raskauden kolmannen kolmanneksen aikana.

Tätä lääkevalmistetta ei suositella käytettäväksi synnytyksen aikana, sillä prostaglandiinisynteesiä estävän vaikutuksensa vuoksi se voi vaikuttaa haitallisesti sikiön verenkiertoon ja estää kohdun supistumista ja siten lisätä kohdun verenvuodon riskiä.

Imetys

Naprokseenianionia on havaittu rintamaidossa pitoisuuksina, jotka vastaavat noin 1:tä prosenttia naprokseenin huippupitoisuuksista plasmassa. Prostaglandiiniin mahdolliset vastasyntyneeseen kohdistuvat haittavaikutukset huomioon ottaen sen antoa imettäville äideille ei suositella.

Hedelmällisyys

Natriumnaprokseenin 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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Naprokseeni voi joillekin potilaille aiheuttaa uneliaisuutta, huimausta, unettomuutta tai masennusta. Nämä tai muut vastaavat haittavaikutukset saattavat vaikuttaa tarkkuutta vaativien tehtävien suoritukseen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tulehduskipulääkkeiden ja naprokseenin käytön yhteydessä.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa MedRA-elinjärjestelmä- ja esiintyvyyssluokkien mukaisesti.	
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: 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).	
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Närästys, dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
Yleinen	Verenvuoto, haavaumat
Melko harvinainen	Perforaatiot, verioksennus, veriulosteet, suutulehdus, haavaisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen
Hyvin harvinainen	Sylkirauhastulehdus, haimatulehdus
Infektiot	
Hyvin harvinainen	Aseptinen meningiitti, pyreksia (vilunväristykset ja kuume)
Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, eosinofilia, leukosytopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Mustelma, kutina, purppura
Hyvin harvinainen	Anafylaktoidiset reaktiot, angioneuroottinen ödeema, turvotus, hengenahdistus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	Hyperkalemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Melko harvinainen	Masennus, epänormaalit unet
Hermosto	
Yleinen	Huimaus, päänsärky, pyöritys
Melko harvinainen	Keskittymiskyvyttömyys, silmämunan takainen näköhermotulehdus, kouristukset, kognitiivinen toimintahäiriö
Hyvin harvinainen	Uneliaisuus
Silmät	
Yleinen	Näköhäiriöt
Harvinainen	Sarveiskalvon sameus, näköhermon nystyn tulehdus tai turvotus
Kuulo ja tasapainoelin	

Yleinen	Kuulon heikkeneminen, kuulohäiriöt, tinnitus, heitehuimaus
Sydän	
Melko harvinainen	Sydämentykytys
Hyvin harvinainen	Sydämen vajaatoiminta, sydäninsuffiensi
Verisuonisto	
Hyvin harvinainen	Valtimotukokset (esim. sydäninfarkti tai aivohalvaus), hypertensio, vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Astma, eosinofiilinen pneumoniitti, keuhkopöhö
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset
Hyvin harvinainen	Fataali maksatulehdus, keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Äkilliset ihottumat, allergiset ihottumat, hikoilu
Melko harvinainen	Hiustenlähtö
Harvinainen	Valoyliherkkyysreaktiot, jotka muistuttavat kroonista ihoporfyriaa tai epidermolysis bullosaa
Hyvin harvinainen	Rakkuloivat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, epidermaalinen nekrolyysi, eryteema multiforme, kyhmyruusu, lääkeihottuma, punajäkälä, märkärakkulainen reaktio, punahukka (SLE), urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	Lihaskipu, lihasheikkous
Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinainen	Interstitiaalinefriitti, nefroottinen oireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta
Hyvin harvinainen	Munuaisnystykuolio, verivirtsaisuus, munuaissairaus
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Naisten hedelmättömyys, kuukautishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Jano, huonovointisuus
Tutkimukset	
Melko harvinainen	Seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuskanava:

Seuraavia haittatapahtumia on raportoitu tulehduskipulääkkeiden ja naprokseenin käytön yhteydessä: Tulehdus, verenvuoto (joskus fataali, varsinkin iäkkäillä), haavaumat, perforaatiot ja ylempään ja alemman ruoansulatuskanavan obstruktio. Ruokatorvitulehdus, gastriitti, haimatulehdus, stomatiitti. Haavaisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen. Närästys, dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ilmavaivat, ummetus, verioksennus, veriulosteet.

Infektiot:

Aseptista meningiittiä on raportoitu (etenkin potilailla, joilla on auto-immuunihäiriö kuten systeeminen lupus erythematosus, sekamuotoinen sidekudossairaus) jonka oireina niskan jäykkyys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai sekavuus.

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).

Iho ja ihonalainen kudokset:

Jos ihovaurioita, rakkuloita tai muita pseudoporfyrian oireita ilmenee, hoito on lopetettava ja potilaan tilaa on seurattava.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Naprokseenivalmisteiden merkittävän yliannoksen oireita ovat huimaus, uneliaisuus, keskiylävatsakipu, vatsavaivat, huono ruoansulatus, pahoinvointi, ohimenevät muutokset maksantointakokeissa, veren protrombiiniuukkuus, munuaisten toimintahäiriö, metabolinen asidoosi, hengityskatkos, sekavuus tai oksentelu. Koska naprokseeni imeytyy nopeasti, naprokseenin varhaisen, suuren pitoisuuden veressä pitäisi olla ennakoitavissa. Muutamilla potilailla on ollut kouristuksia, mutta syy-yhteys naprokseeniin on jäänyt epäselväksi.

Hoito

Yliannostapauksissa hoitotoimenpiteet ovat mahahuuhdeltu ja tärkeiden elintoimintojen ylläpito. Eläintutkimukset osoittavat, että välittömästi, kahden tunnin sisällä yliannoksesta, 15 minuutissa annettu aktiivihili (50–100 g sekoitettuna veteen) vähentää selvästi naprokseenin imeytymistä. Hemodialyysi ei alenna plasman naprokseenipitoisuutta, koska naprokseeni sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet: tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ATC-koodi: M01AE02

Vaikutusmekanismi

Natriumnaprokseeni on naprokseenin natriumsuola. Naprokseeni on propionihappojohdannainen. Sen kemiallinen nimi on (+)-6-metoksi-alfa-metyyli-2-naftaleenietikkahappo. Lääkkeen tulehdusta lievittävä vaikutus on todettu kliinisissä tutkimuksissa ja eläinkokeissa. Naprokseeni estää prostaglandiinisynteesiä, mutta sen tarkkaa anti-inflammatorista vaikutusmekanismia ei tiedetä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Naprokseenin nopean ja täydellisen imeytymisen ansiosta kliinisesti merkittäviä plasmapitoisuuksia ja kivunlievitystä saavutetaan 30 minuutin kuluessa annostelusta. Lääkkeen ottaminen ruokailun yhteydessä hidastaa imeytymisnopeutta, mutta ei vaikuta imeytyneeseen määrään.

Jakautuminen

Maksimiplasmapitoisuus saavutetaan 1–2 tunnissa ruokailuajankohdasta riippuen. Jakautumistilavuus on noin 0,16 l/kg. Veressä naprokseeni on pääasiallisesti muuttumattomassa muodossa ja suurelta osin (99 %) sitoutuneena albumiiniin.

Biotransformaatio

Naprokseeni metaboloituu laajasti maksassa 6-O-desmetyylinaprokseeniksi.

Eliminaatio

Naprokseeni metaboloituu maksassa ja erittyy munuaisten kautta. Naprokseenin puoliintumisaika on noin 14 tuntia. Noin 95 % naprokseenista erittyy virtsaan, pääasiassa muuttumattomana (< 1 %), 6-O-desmetyylinaprokseenina (< 1 %) tai näiden konjugaatteina (66–92 %). Pieniä määriä (< 3 %) erittyy myös ulosteeseen.

Farmakokinetiikka erityistilanteissa

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikkeassa munuaisten vajaatoiminnassa naprokseenin erittyminen vähenee.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Naprokseeni ei myöskään vaikuttanut rottien fertiiliteettiin tutkimuksissa, joissa sitä annettiin suun kautta 30 mg/kg vuorokaudessa urosrotille ja 20 mg/kg vuorokaudessa naarasrotille. Kun tiineinä oleville rotille annettiin suun kautta naprokseenia annoksilla 2, 10 ja 20 mg/kg vuorokaudessa tiineyden viimeisen kolmanneksen aikana, synnytys vaikeutui. Sama vaikutus on kuvattu myös aspiriinilla ja indometasiinilla.

Naprokseeni ei ollut teratogeeninen tutkimuksissa, joissa sitä annettiin 20 mg/kg/vrk organogeneesivaiheen aikana rotille ja kaneille.

Naprokseenia on annettu useille eläinlajeille. Tärkeimmät havaitut haittavaikutukset ovat ruoansulatuskanavan ärsytys ja haavaumat sekä näistä johtuva peritoniitti. Vastaavia löydöksiä on raportoitu myös muilla anti-inflammatorisilla lääkeaineilla, kuten asetyyilisalisyylihapolla, ibuprofeenilla ja indometasiinilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Povidoni K30

Selluloosa, mikrokiteinen

Talkki
Magnesiumstearidi

Kalvopäällyste
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 8000
Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (alumiinikalvo, PVC-kalvo): 30 x 1, 50 x 1 tai 100 x 1 tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35217

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.1.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naproxen Krka 550 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 550 mg natriumnaproxen, motsvarande 500 mg naproxen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Tabletten är oval, något bikonvex, blå filmdragerad tablett med brytskåra på ena sidan. Storlek: 18 x 8 mm.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Naproxen Krka används för behandling av

- reumatoid artrit (inklusive juvenil reumatoid artrit), artros (arthrosis deformans), icke-artikulär reumatism, posttraumatiska och postoperativa inflammatoriska- och smärttillstånd

- ankyloserande spondylit
- gikt
- dysmenorré utan organisk orsak
- migränförebyggande och anfallsbehandling
- menorragi hos kvinnor som använder spiral
- post-traumatisk och postoperativ tandsvullnad, inflammation och smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dygnsdos varierar från 550 mg av natriumnaproxen till 1100 mg natriumnaproxen fördelat på en morgondos och en kvälldos.

Dysmenorré och migrän

Rekommenderad startdos är 550 mg natriumnaproxen som engångsdos vid första tecken på symtom, upp till 1375 mg natriumnaproxen per dag.

Underhållsdos

Rekommenderad underhållsdos varierar från 550 mg till 1100 mg natriumnaproxen som engångsdos eller fördelat på två doser (morgondos och kvälldos).

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot naproxen, natriumnaproxen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter hos vilka acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID) har orsakat astma, rinit eller urtikaria.

Svår hjärtsvikt.

Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforering relaterat till användning av NSAID.

Akut mag-/duodenalsår eller relaterade blödningar eller anamnes på återkommande fall (två eller flera separata bekräftade fall).

Tredje trimestern av graviditeten.

Barn under 5 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Naproxen ska inte användas i kombination med andra NSAID, inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2 (COX2-hämmare) och coxiber.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och varningarna för gastrointestinala och kardiovaskulära systemen nedan).

Äldre patienter

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, vilka kan vara fatala.

Gastrointestinala effekter

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation.

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, vilka kan vara fatala, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID och har inträffat oavsett behandlingstid, med eller utan varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid ökade doser av NSAID hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), och hos äldre patienter. Dessa patienter bör börja behandling på lägsta möjliga dos. Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, men också för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan öka risken för att få gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska informeras om att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen.

Försiktighet bör iaktas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulcus eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Behandling med Naproxen Krka ska avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration.

NSAID bör ges med försiktighet till patienter med anamnes på gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit och Crohns sjukdom), då dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

Enligt en studie tolererades naproxen i allmänhet väl av patienter med reumatoid artrit som hade en anamnes med dysfunktion i övre mag-tarmkanalen och/eller som inte tolererade andra vanligt använda icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID).

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Försiktighet krävs för patienter med hypertension och/eller hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om data tyder på att användningen av naproxen (1000 mg dagligen) kan medföra en lägre sådan risk, kan viss risk inte helt uteslutas.

Som resultat av detta bör patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom endast behandlas med Naproxen Krka efter läkares noggranna övervägande av nytta-risk förhållandet till patientens fördel. Liknande övervägande bör utföras innan längre tids behandling påbörjas av patienter med kända riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning).

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Patienter verkar ha störst risk att drabbas av denna typ av reaktioner i början

av behandlingen, majoriteten av fall har inträffat under första behandlingsmånaden. Naproxen Krka ska sättas ut vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

Äldre

Äldre har en ökad frekvens av biverkningar från NSAID, framförallt gastrointestinal blödning och perforering vilket kan vara fatalt. Clearance minskar med åldern. I denna patientgrupp är det därför lämpligt att minska dosen till den lägsta gränsen av det rekommenderade doseringsintervallet (se avsnitt 4.2).

Anafylaktiska reaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos känsliga individer. Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner kan förekomma hos patienter både med och utan anamnes på överkänslighet eller exponering för acetylsalicylsyra, andra NSAID eller läkemedel som innehåller naproxen. De kan även förekomma hos patienter med anamnes på angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit eller näspolyper. Dessa reaktioner kan vara livshotande.

Bronkospasm kan utlösas hos patienter med anamnes på denna sjukdom eller hos patienter som har astma, en allergisk sjukdom eller överkänslighet mot acetylsalicylsyra.

Effekter på njurarna

Fall av onormal njurfunktion, njursvikt, akut interstitiell nefrit, hematuri, proteinuri, papillär nekros och ibland nefrotiskt syndrom har rapporterats i samband med användning av naproxen (se avsnitt 4.8).

Naproxen Krka ska, precis som andra NSAID, användas med försiktighet hos patienter med njurdysfunktion eller anamnes av njursjukdom, eftersom det hämmar syntesen av prostaglandiner. Försiktighet bör även iaktas vid sjukdomar som orsakar en minskning i blodvolym och/eller blodflöde i njurarna där njurprostaglandiner bidrar till att upprätthålla njurperfusion. Hos sådana patienter kan administrering av Naproxen Krka eller andra NSAID orsaka en dosberoende minskning av njurprostaglandinbildningen och därmed utlösa dekompenisering eller uppvisa njursvikt.

Patienter med en högre risk för att drabbas av denna reaktion är de med njursvikt, hypovolemi, hjärtsvikt, leversvikt eller saltutarmning, även de som behandlas med diuretika, ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister samt äldre patienter. I allmänhet återställs utgångsläget när behandling med Naproxen Krka har avslutats. Hos sådana patienter måste Naproxen Krka användas med stor försiktighet, och det är lämpligt att övervaka koncentrationen av serumkreatinin och/eller kreatininclearance samt att se till att patienterna är tillräckligt hydrerade. Möjligheten att minska dygnsdosen bör bedömas för att förhindra att för många metaboliter från natriumnaproxen ackumuleras.

Naproxen Krka rekommenderas inte till patienter med ett kreatininclearance vid start som är lägre än 20 ml/min, då en ackumulering av metaboliter från natriumnaproxen har observerats hos dem.

Hemodialys minskar inte plasmakoncentrationen av naproxen, på grund av den höga graden av proteinbindning.

Effekter på levern

Naproxen kan, precis som andra NSAID, öka vissa testvärden för leverfunktionen. Leveravvikelse kan bero mer på överkänslighet än av en direkt toxisk effekt. I likhet med andra NSAID har svåra leverreaktioner rapporterats, inklusive ikterus och hepatit (vissa fall av hepatit har varit fatala), med natriumnaproxen. Korsreaktivitet har också observerats (se avsnitt 4.8).

Hematologiska effekter

Natriumnaproxen minskar trombocytaggregationen och förlänger blödningstiden. Denna effekt måste beaktas när blödningstiderna fastställs.

Behandling med natriumnaproxen kräver noggrann övervakning av patienter med koagulationsstörningar eller som behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen. Patienter med en hög blödningsrisk eller som står på en full antikoagulationsbehandling (t.ex. dikumarolderivat) kan ha en förhöjd blödningsrisk om de samtidigt behandlas med natriumnaproxen.

Effekter på ögonen

Studierna som utförts har inte avslöjat oftalmologiska förändringar som kan härledas till administrering av naproxennatrium. I sällsynta fall har allvarliga oftalmologiska tillstånd som papillit, synnervsinflammation och papillödem rapporterats hos patienter behandlade med NSAID, inklusive natriumnaproxen, även om ett orsakssamband inte har fastställts. Därför bör en oftalmologisk undersökning utföras om synförändringar förekommer under behandling med Naproxen Krka.

Viktig information gällande några av hjälpämnena i Naproxen Krka

Detta läkemedel innehåller 50,16 mg natrium per tablett, motsvarande 2,51 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antikoagulantia

NSAID kan förstärka effekterna av antikoagulantia så som warfarin (se avsnitt 4.4).

Acetylsalicylsyra

Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen och acetylsalicylsyra i mer än en dag i följd kan hämma effekten av låg dos acetylsalicylsyra på trombocytaktiviteten och denna hämning kan kvarstå i upp till flera dagar efter avslutad naproxenbehandling. Den kliniska relevansen av denna interaktion är inte känd.

Trombocytageragationshämmande medel selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning vid samtidig administrering med NSAID (se avsnitt 4.4).

Kortikosteroider

Samtidig administrering med NSAID kan öka risken för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).

Antacida eller kolestyramin

Samtidig administrering av antacida eller kolestyramin kan fördröja absorptionen av naproxen men påverkar inte graden av absorption. Samtidigt intag av mat kan fördröja absorptionen av naproxen, men påverkar inte graden av absorption.

Hydantoiner eller sulfonureider

Då naproxen i princip är helt bunden till plasmaproteiner, bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering av hydantoiner eller sulfonureider då dessa läkemedel också binder till plasmaproteiner. Patienter som samtidigt behandlas med naproxen och en hydantoin, sulfonamid eller sulfonureid bör observeras och dosen justeras vid behov.

Probenecid

Om probenecid administreras samtidigt förlängs den biologiska halveringstiden för natriumnaproxen och dess plasmakoncentration ökas.

Metotrexat

Natriumnaproxen minskar den tubulära sekretionen av metotrexat, därför kan metotrexattoxicitet förstärkas vid samtidig administrering.

Litium

Plasmakoncentrationer av litium ökar vid samtidig administrering av litium och natriumnaproxen.

Betablockerare, ACE-hämmare och Angiotensin II-receptorantagonister

Naproxen kan sänka den antihypertensiva effekten av betablockerare, ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister.

I likhet med andra NSAID kan natriumnaproxen öka risken för njursvikt associerad med dess användning med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister, särskilt hos patienter med en anamnes på dålig njurfunktion (se avsnitt 4).

Steroider

Om steroidadministrering minskas eller avslutas under behandling med naproxen så måste minskningen av steroiddosen vara långsam och patienter måste noggrant övervakas för att upptäcka tecken på biverkningar, inklusive njursvikt eller en försämring av artritsymtom.

Ciclosporin

Interaktioner mellan natriumnaproxen och ciklosporin är möjliga.

Natriumnaproxen minskar trombocytaggregationen och förlänger blödningstiden. Denna effekt måste beaktas när blödningstiderna fastställs.

Det föreslås att naproxenbehandling tillfälligt avbryts 48 timmar innan binjurefunktionstester utförs, eftersom naproxen på ett artificiellt sätt kan störa vissa tester för 17-ketogena steroider. På liknande sätt kan naproxen störa vissa urinanalyser av 5-hydroxiindolättiksyra.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryots/fostrets utveckling negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en förhöjd risk för missfall och för hjärtmissbildningar och gastroschis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare tidigt i graviditeten. Den absoluta risken för hjärtmissbildningar ökade från under 1 % upp till cirka 1,5 %. Risken tros öka med dosen och behandlingstiden. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska natriumnaproxen användas endast då det är absolut nödvändigt. Om natriumnaproxen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (med för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- renal dysfunktion, som kan progrediera till njursvikt med oligohydramnios

I slutet av graviditeten kan användning av prostaglandinsynteshämmare utsätta modern och det nyfödda barnet för:

- eventuell förlängd blödningstid, en anti-aggregerande effekt, som till och med kan förekomma vid mycket låga doser.
- hämning av livmoderns sammandragning som resulterar i en fördröjd eller förlängd förlossning.

Till följd av detta är natriumnaproxen kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten.

Detta läkemedel är inte rekommenderat för användning under förlossning, eftersom det på grund av dess hämmande effekt på prostaglandinsyntesen kan påverka fostercirkulationen negativt och hämma livmoderns sammandragningar, vilket kan öka risken för blödning i livmodern.

Amning

Naproxenanjonen har detekterats i bröstmjölken hos ammande mödrar vid en koncentration på cirka 1 % av plasmakoncentrationen. Med hänsyn till de möjliga biverkningarna av prostaglandinhämmare hos nyfödda rekommenderas inte administrering till ammande mödrar.

Fertilitet

Användning av naproxen kan påverka kvinnlig fertilitet och rekommenderas inte till kvinnor som försöker att bli gravida. Hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller som genomgår en utredning för infertilitet bör avslutande av naproxenbehandling övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa patienter kan uppleva dåsighet, yrsel, trötthet eller depression när de tar naproxen. Dessa eller andra jämföra biverkningar kan påverka förmågan för uppgifter som kräver precision.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar orsakade av naproxen påverkar främst gastrointestinala systemet eller ger effekter på centrala nervsystemet och de är oftast dosberoende.

Biverkningstabell

Följande biverkningar har rapporterats med användning av NSAID och naproxen.

Nedanstående biverkningar är listade enligt organsystemklass och frekvens.	
Frekvenserna har definierats enligt följande indelning: 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)	
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Halsbränna, dyspepsi, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning
Vanliga	Blödningar, ulceration
Mindre vanliga	Perforering, hematemes, melena, stomatit, försämring av ulcerös kolit och Crohns sjukdom
Mycket sällsynta	Sialadenit, pankreatit
Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Aseptisk meningit, feber (frossa och feber)
Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, eosinofili, leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
Vanliga	Blåmärken, klåda, purpura
Mycket sällsynta	Anafylaktoida reaktioner, angioneurotiskt ödem, svullnad, dyspné
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	Hyperkalemi
Psykiska störningar	

Vanliga	Insomni
Mindre vanliga	Depression, onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Vertigo, huvudvärk, yrsel
Mindre vanliga	Oförmåga att koncentrera sig, retrobulbär optikusneurit, kramper, kognitiv dysfunktion
Mycket sällsynta	Dåsighet
Ögon	
Vanliga	Synstörningar
Sällsynta	Dimsyn, papillit eller papillödem
Öron och balansorgan	
Vanliga	Hörseledesättning, hörselstörningar, tinnitus, yrsel
Hjärtat	
Mindre vanliga	Palpitationer
Mycket sällsynta	Hjärtsvikt, hjärtinsufficiens
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke), hypertension, vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Astma, eosinofil pneumoni, pulmonärt ödem
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Avvikande värden i leverfunktionstester
Mycket sällsynta	Fatal hepatit, ikterus
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Akuta utslag, allergiska utslag, svettningar
Mindre vanliga	Håravfall
Sällsynta	Fotosensitivitetsreaktioner som liknar kronisk kutan porfyri eller epidermolysis bullosa
Mycket sällsynta	Bullösa hudreaktioner inklusive Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, epidermal nekrolys, erythema multiforme, erythema nodosum, ”fixed drug eruption”, lichen planus, pustulösa reaktioner, systemisk lupus erythematosus (SLE), urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta	Myalgi, muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, njurinsufficiens
Mycket sällsynta	Renal papillär nekros, hematuri, njursjukdom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Infertilitet hos kvinnor, dysmenorre
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Törst, sjukdomskänsla
Undersökningar	
Mindre vanliga	Förhöjt serumkreatinin

Beskrivning av utvalda biverkningar

Gastrointestinala systemet:

Följande biverkningar har rapporterats med NSAID och naproxen: inflammation, blödningar (i vissa fall fatala, särskilt hos äldre), ulcus, perforation och obstruktion i övre och nedre gastrointestinala systemet. Esofagit, gastrit, pankreatit, stomatit. Försämring av ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Halsbränna, dyspepsi, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, hematemes, melena.

Infektioner:

Aseptisk meningit har rapporterats (framförallt har patienter med autoimmun sjukdom, så som systemisk lupus erythematosus, blandad bindvävssjukdom) med symtom så som stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller desorientering.

Kardiovaskulära:

Ödem, förhöjt blodtryck och hjärtsvikt har rapporterats i samband med användning av NSAID.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förenat med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Hud och subkutan vävnad:

Om hudlesioner, blåser eller andra symtom som tyder på pseudoporfyri förekommer ska behandlingen avslutas och patienten övervakas.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom på signifikant överdosering av naproxen inkluderar yrsel, dåsighet, smärta i epigastriet, obehagskänsla i buken, matsmältningsbesvär, illamående, övergående förändringar av leverfunktionen, låga nivåer av protrombin i blodet, renal dysfunktion, metabolisk acidosis, apné, förvirring och kräkningar. Absorptionen av naproxen är snabb, därför kan tidiga höga blodkoncentrationer vara förutsägbara. Vissa patienter har upplevt kramper, men orsakssambandet med naproxen har förblivit oklart.

Behandling

Vid fall av överdos inkluderar behandlingsåtgärder ventrikeltömning och underhåll av vitala funktioner. Djurstudier visar att aktivt kol (50-100 g blandat med vatten) som administreras omedelbart inom två timmar efter överdos, givet under 15 minuter, minskar absorptionen av naproxen markant. Hemodialys minskar inte plasmakoncentrationen av naproxen då naproxen i hög grad är bundet till plasmaprotein.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, icke-steroider, ATC-kod: M01AE02

Verkningsmekanism

Natriumnaproxen är natriumsaltformen av naproxen. Naproxen är ett propionsyraderivat. Dess kemiska namn är (+)-6-metoxy-alfa-metyl-2-naftülenättiksyra. Den antiinflammatoriska effekten av läkemedlet har visats i kliniska prövningar och djurstudier. Även om naproxen hämmar prostaglandinsyntes, är den exakta antiinflammatoriska verkningsmekanismen okänd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Då naproxen absorberas snabbt och fullständigt är signifikant plasmakoncentration och smärtlindring uppnådd inom 30 minuter från dosering. När läkemedlet intas i samband med födointag minskar absorptions hastigheten men den absorberade mängden påverkas inte.

Distribution

Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1-2 timmar beronede på när föda intogs. Distributionsvolymen är cirka 0,16 l/kg. I blodet finns naproxen främst i oförändrad form och är i hög grad (99 %) bundet till albumin.

Metabolism

Naproxen blir till stor del metaboliserat i lever till 6-O-desmetylnaproxen.

Eliminering

Naproxen metaboliseras i levern och utsöndras via njurarna. Halveringstiden för naproxen är cirka 14 timmar. Cirka 95 % av naproxen utsöndras med urinen, främst i oförändrad form (< 1 %), som 6-O-desmetylnaproxen (< 1 %) eller som deras konjugat (66-92 %). Små mängder (< 3 %) utsöndras även i feces.

Farmakokinetik i speciella situationer

Njursvikt

I svåra fall av njursvikt är utsöndring av naproxen minskad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Naproxen var inte karcinogent i en tvåårsstudie där naproxen administrerades med föda i doser om 8, 16 och 24 mg/kg/dag.

Mutagenicitet studerades hos fem cellinjer av *Salmonella typhimurium*, en cellinje av *Sachharomyces cerevisiae* och lymfomtest hos mus. Naproxen var inte mutagent i dessa tester.

Vidare påverkade naproxen inte fertiliteten hos råttor när det administrerades oralt i doser om 30 mg/kg/dag till hanar och 20 mg/kg/dag till honor. Oral administrering av naproxen till dräktiga råttor i doser om 2, 10 och 20 mg/kg/dag under den tredje graviditetstrimestern ledde till svår förlossning. Dessa effekter har även visats med acetylsalicylsyra och indometacin.

Naproxen var inte teratogent vid oralt administrering i doser om 20 mg/kg/dag under organogenesis hos råttor och kaniner.

Naproxen har administrerats till flera djurarter. De viktigaste biverkningarna som observerades var gastrointestinal irritation och ulcus och efterföljande peritonit. Motsvarande upptäckter har rapporterats med andra antiinflammatoriska läkemedel, inklusive acetylsalicylsyra, ibuprofen och indometacin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Povidon K30
Mikrokristallin cellulosa
Talk
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 8000
Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i blistret i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (Alu-folie, PVC-folie): 30 x 1, 50 x 1, 100 x 1 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35217

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.1.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.5.2020