

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nalgesin 220 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 220 mg naprokseeninatriumia, mikä vastaa 200 mg naprokseenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, hieman kaksoiskuperia, vaaleita harmaansinisiä metallinkiiltoisia tabletteja. Tablettien paksuus on 4,2–4,6 mm ja pituus 13,5–13,8 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Nalgesin –valmiste on tarkoitettu aikuisille ja yli 16-vuotiaille lapsille:

- lievän tai keskivaikean kivun lyhytkestoiseen oireenmukaiseen hoitoon (esim. päänsärky, hammassärky, kuukautiskivut, nivelkipu, lihassärky).

### 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 ja yli 16-vuotiaat lapset, joiden paino on yli 50 kg

Suosittelun annos aikuisille ja yli 16-vuotiaille lapsille, joiden paino on yli 50 kg, on yksi kalvopäällysteinen tabletti 8–12 tunnin välein.

Vaihtoehtoisesti voidaan ottaa aloitusannoksena kaksi kalvopäällysteistä tablettia, minkä jälkeen otetaan tarvittaessa yksi kalvopäällysteinen tabletti 8–12 tunnin kuluttua.

Suurin vuorokausiannos on kolme kalvopäällysteistä tablettia.

Hoidon suositeltu kesto on enintään 7 päivää lyhytkestoisessa oireenmukaisessa hoidossa.

#### Iäkkäät potilaat

Suurin sallittu annos iäkkäille on kaksi kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa kahteen osaan annokseen jaettuna.

Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen iäkkäille yliannostusriskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan on käytettävä, koska iäkkäät ovat alttiimpia haittavaikutuksille.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Suurin sallittu annos potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on kaksi kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa kahteen osaan annokseen jaettuna.

Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Annosta on pienennettävä, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on yli 30 ml/min

metaboliittien kertymisen välttämiseksi. Naprokseeninatriumia ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Maksan vajaatoiminta

Suurin sallittu annos potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, on kaksi kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa kahteen osa-annokseen jaettuna.

Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Annosta on pienennettävä näille potilaille yliannostusvaaran vuoksi. Naprokseeninatriumia ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Annostus yli 16-vuotiaille lapsille, joiden paino on yli 50 kg, on sama kuin aikuisille.

Nalgesin-valmistetta ei saa käyttää alle 16-vuotiaille lapsille, koska painoon perustuva annostus ei ole mahdollinen.

Nalgesin-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

#### Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa aterian yhteydessä tai sen jälkeen. Jos potilaalla on herkkä vatsa, tabletit kannattaa ottaa aterian yhteydessä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joille asetyylisalisyylihappo tai muu tulehduskipulääke (NSAID) on aiemmin aiheuttanut bronkospasmin, astman, nenäpolyppejä, nuhaa, urtikariaa tai anafylaktisen/anafylaktoidisen reaktion. Akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia).

Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Vaikea sydämen vajaatoiminta.

Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

Aivoverenvuoto tai muu aktiivinen verenvuoto.

Alle 2 vuoden ikäiset lapset.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

Nalgesin-valmisteen käyttöä yhdessä tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien selektiivisten COX-2-estäjien, kanssa on vältettävä.

Naprokseeninatrium estää verihiutaleiden aggregaatiota ja voi pidentää vuotoaikaa.

Hyytymishäiriöistä kärsiviä tai veren hyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä käyttäviä potilaita on seurattava huolellisesti Nalgesin-hoidon aikana.

Maksan ja munuaisten toimintaa on seurattava huolellisesti Nalgesin-hoidon aikana varsinkin, jos potilas on iäkäs, hänellä on krooninen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai krooninen munuaisten vajaatoiminta tai jos hän saa diureettihoitoa.

## Iäkkäät

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2).

## Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista. Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa, ja riski on tavallista suurempi potilailla, joilla on aiemmin ollut ruoansulatuskanavan haavauma, etenkin jos siihen on liittynyt verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä mahdollisella lääkannoksella. Suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä on myös harkittava. Suojaavia lääkkeitä on myös harkittava potilaille, jotka samanaikaisesti käyttävät pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta sellaista lääkitystä, joka saattaa lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittojen riskiä (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on aiemmin ilmennyt ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia ja etenkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen on ilmoitettava kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta). Näin varsinkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alkuvaiheessa. Potilaita, jotka samanaikaisesti käyttävät muita haavauman tai verenvuodon riskiä mahdollisesti lisääviä lääkkeitä, kuten suun kautta otettavat kortikosteroidit, antikoagulantit (kuten varfariini), selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ja verihituleiden aggregaatiota estävät lääkkeaineet (kuten asetyylisalisyylihappo) on kehoitettava erityiseen varovaisuuteen (ks. kohta 4.5).

Jos naprokseeninatriumia käyttävillä potilailla ilmenee ruoansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia, on hoito keskeytettävä.

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen, jos potilaalla on tai on ollut jokin ruoansulatuskanavan sairaus (haavainen paksusuolen tulehdus, Crohnin tauti), sillä lääke saattaa pahentaa näiden sairauksien oireita (ks. kohta 4.8).

## Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Varovaisuuteen on syytä (potilaan olisi keskusteltava lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa) ennen hoidon aloittamis päätöstä potilaille, joilla on tai on ollut korkea verenpaine ja/tai sydämen vajaatoiminta, sillä nesteen kertymistä, kohonnutta verenpainetta ja turvotuksia on raportoitu tulehduskipulääkityksen yhteydessä.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten tulehduskipulääkeannosten käyttöön ja pitkäkestoiseen hoitoon 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. Ei ole riittävästi tietoa matala-annoksisen naprokseenihoidon (600 mg/vrk) vaikutuksista, jotta voitaisiin luotettavasti arvioida mahdolliset riskit veritulppiin.

## Ihoreaktiot

Vakavia, joskus jopa kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu hyvin harvoina tapauksina tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaat näyttävät olevan kaikkein alttiimpia tällaisille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheessa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Naprokseeninatriumin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyyteen viittaavia oireita.

## Hedelmällisyyteen liittyvät varoitukset

On olemassa jonkin verran näyttöä siitä, että syklo-oksigenaasia/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattavat heikentää naisten hedelmällisyyttä ovulaatioon kohdistuvan vaikutuksen kautta. Tämä hedelmällisyyttä heikentävä vaikutus korjaantuu kuitenkin lääkehoidon keskeyttämisen myötä.

#### Anafylaktiset (anafylaktoidiset reaktiot):

Yliherkkyysoireita (mukaan lukien anafylaktoidisia reaktioita) saattaa esiintyä myös potilailla, joilla ei aiemmin ole ilmennyt yliherkkyyttä asetyylisalisyylihapolle, muille tulehduskipulääkkeille tai naprokseeninatriumia sisältäville lääkkeille.

Näitä voi esiintyä myös henkilöillä, joilla on aiemmin ilmennyt asetyylisalisyylihapon aiheuttama angioedeemaa, bronkospastinen reaktio (esim. astmaa), nuha, nenäpolyyppäjä, allerginen sairaus, krooninen hengitystiesairaus tai herkkyys. Tämä koskee myös potilaita, joilla on diagnosoitu allergia (joka ilmenee esim. ihoreaktioina, kutinana tai ihottumana) naprokseeninatriumille tai muille tulehduskipulääkkeille. Anafylaktoidiset reaktiot, mukaan lukien anafylaksia, voivat olla hengenvaarallisia.

#### Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Jos potilaalla on krooninen alkoholin aiheuttama maksasairaus ja mahdollisesti myös muissa kirrooseissa, plasman naprokseeninatriumin kokonaispitoisuus laskee, kun taas sitoutumattoman naprokseeninatriumin pitoisuus suurenee. Pienimmän tehokkaan annoksen käyttöä suositellaan.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Koska naprokseeninatrium ja sen metaboliitit eliminoituvat lähinnä munuaisissa glomerulussuodatuksen kautta, sitä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Näillä potilailla kreatiniinipuhdistuma on määritettävä ja sen seuranta on aiheellista hoidon aikana. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, hoitoa naprokseeninatriumilla ei suositella (ks. kohta 4.3).

#### Pediatriset potilaat

Nalgesin-valmistetta ei saa käyttää alle 16-vuotiaille lapsille, koska painon mukainen annostus ei ole mahdollinen.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella:

#### Antikoagulantit

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

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

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski yhteiskäytössä tulehduskipulääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

#### Kortikosteroidit

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski yhteiskäytössä tulehduskipulääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

#### Litium

Plasman litiumpitoisuudet saattavat nousta, jos samanaikaisesti käytetään litiumia ja naprokseeninatriumia. Yhteiskäytön aikana plasman litiumpitoisuuksia on seurattava ja annosta säädettävä.

Varoen käytettävät lääkeyhdistelmät:

#### Muut tulehduskipulääkkeet, COX-2-estäjät mukaan lukien

Kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen samanaikainen käyttö suurentaa ruoansulatuskanavaan kohdistuvien vaurioiden vaaraa (ks. kohta 4.4.).

#### Diureetit, ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää diureettien ja muiden verensäätävien lääkkeiden tehoa. ACE:n estäjän tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttö syklo-oksigenaasia estävän lääkkeen kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen entisestään sellaisilla potilailla, joilla jo ennestään on jokin munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät tai iäkkäät potilaat). Seurauksena voi mahdollisesti olla jopa akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka kuitenkin yleensä on palautuvaa laatua. Nämä yhteisvaikutukset on pidettävä mielessä, jos potilas käyttää naprokseeninatriumia yhdessä ACE:n estäjän tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan kanssa. Tällaisten yhdistelmien käytössä on siksi syytä erityiseen varovaisuuteen, etenkin iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Potilaiden on oltava riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta on harkittava yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana

#### Tsidovudiini

*In vitro* tutkimusten mukaan samanaikainen naprokseeninatriumin ja tsidovudiinin käyttö suurentaa plasman tsidovudiinipitoisuutta ja saattaa lisätä hematologista toksisuutta.

#### Furosemiidi

Naprokseeninatrium saattaa heikentää furosemidin natriureettista vaikutusta.

#### Hydantoiini johdokset tai sulfonyyliurea johdokset

Koska naprokseeninatrium sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin, varovaisuutta on noudatettava yhteiskäytössä hydantoiini johdosten tai sulfonyyliurea johdosten kanssa, koska nämä lääkevalmisteet myös sitoutuvat plasman proteiineihin. Potilaita, jotka käyttävät naprokseeninatriumin kanssa samanaikaisesti hydantoinia, sulfonamidia tai sulfonyyliureaa, on seurattava, ja annosta on muutettava tarvittaessa.

#### Metotreksaatti

Naprokseeninatrium hidastaa tubulusten kautta tapahtuvaa metotreksaatin eliminaatiota. Tämän vuoksi metotreksaatin toksisuus voi suurentua yhteiskäytössä.

#### Probenesidi

Samanaikaisesti annettu probenesidi pidentää naprokseeninatriumin puoliintumisaikaa ja suurentaa plasman naprokseenipitoisuuksia.

#### Siklosporiini

Yhteiskäyttö siklosporiinin kanssa voi suurentaa munuaisten vajaatoiminnan vaaraa.

#### Laboratoriokokeet

Suosituksen mukaan hoito naprokseeninatriumilla olisi keskeytettävä 48 tuntia ennen lisämunuaisen toimintakokeita, koska naprokseeninatrium saattaa vaikuttaa 17-ketogeenisten steroidien määritysten tuloksiin. Naprokseeninatrium voi myös vaikuttaa virtsan 5-hydroksi-indolyliasettaatti -määrityksiin.

#### Ruoka

Ruoka voi viivästyttää naprokseeninatriumin imeytymistä.

#### Alkoholi

Alkoholi voi suurentaa tulehduskipulääkkeistä johtuvaa ruoansulatuskanavan verenvuotojen vaaraa.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

## **4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys**

## Raskaus

Prostaglandiinisynteesin esto voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesin estäjien käyttöön raskauden alkuvaiheessa liittyy lisääntynyt keskenmenojen, sydämen epämuodostumien ja gastroskiisin (mahahalkion) riski. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä.

Eläimillä prostaglandiinisynteesin inhibiittorin annon on osoitettu johtavan pre- ja postimplantaation lisääntyneeseen epäonnistumiseen ja alkio/sikiö kuolleisuuden kasvuun. Lisäksi monien, mukaan lukien kardiovaskulaaristen epämuodostumien esiintyvyyden on raportoitu olleen suurempi eläimillä, joille on annettu prostaglandiinisynteesin inhibiittoria organogeneesin aikana. Naprokseeninatriumia ei pidä käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää naprokseeninatriumia yrittäessään tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen tai toisen kolmanneksen aikana, annoksen tulee olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt.

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana kaikki prostaglandiiniestäjät voivat altistaa sikiön:

- sydän-keuhkohaittavaikutuksille (keuhkoverenpaineen nousu ja valtimotiehyeen enneaikainen sulkeutuminen);
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi kehittyä munuaisten vajaatoiminnaksi, johon liittyy lapsiveden niukkuus;

sekä altistaa äidin ja syntyvän lapsen raskauden lopussa:

- verihitaleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin;
- kohdun supistusten estymiselle, joista seuraa viivästynyt ja pitkittynyt synnytys.

Yllämainituista seikoista johtuen naprokseeninatrium on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

## Imetys

Nalgesin-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella, koska naprokseeninatrium erittyy rintamaitoon.

## Hedelmällisyys

On olemassa jonkin verran näyttöä siitä, että syklo-oksigenaasia/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattavat heikentää naisten hedelmällisyyttä ovulaatioon kohdistuvan vaikutuksen kautta. Tämä hedelmällisyyttä heikentävä vaikutus korjaantuu kuitenkin lääkehoidon keskeyttämisen myötä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Nalgesin-valmisteella ei yleensä ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Haittavaikutukset, kuten huimaus, uneliaisuus, väsymys ja näköhäiriöt, ovat mahdollisia tulehduskipulääkkeiden käytön jälkeen. Jos näitä oireita ilmaantuu, potilas ei saa ajaa autoa tai käyttää koneita.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisten tutkimusten tulosten mukaan kaikkien haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus on verrattavissa lumelääkkeeseen pienen kerta-annoksen jälkeen (1 tabletti), suuren kerta-annoksen jälkeen (2 tablettia) sekä toistuvien annosten jälkeen. Päänsärky (4,9 %), pahoinvointi (4,4 %), huimaus (2,0 %), oksentelu (1,8 %) ja ruoansulatusvaivat (1,9 %) ovat yleisimpiä (ilmenee useammin

kuin 1 tapaus 100 potilaan joukossa) haittatapahtumia. Vakavia allergisia reaktioita esiintyy hyvin harvoin.

### Haittavaikutusluettelo

- Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )
- Yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
- Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
- Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos				granulosytopenia, trombosytopenia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia	
Immuunijärjestelmä		allergiset reaktiot (mukaan lukien kasvojen turvotus, angioedeema)			
Psyykkiset häiriöt		unihäiriöt agitaatio			
Hermosto	päänsärky huimaus uneliaisuus			meningiitin kaltainen reaktio	
Silmät		näköhäiriöt			
Kuulo ja tasapainoelin		tinnitus kuulohäiriöt			
Sydän				takykardia edeema hypertensio kongestiivinen sydämen vajaatoiminta	
Verisuonisto		mustelmat			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				dyspnea astma	
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi dyspepsia näristys oksentelu mahakipu ilmavaivat vatsakipu	ripuli ummetus	peptinen haava ruoansulatuskanavan puhkeama ruoansulatuskanavan verenvuoto hematemeesi meleena haavainen	koliitti suutulehdus	gastriitti



	vatsavaivat		suutulehdus akuutti koliitin paheneminen Crohnin taudin paheneminen		
Maksa ja sappi				keltaisuus maksatulehdus poikkeavat tulokset maksan toimintaa mittaavissa kokeissa	
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma kutina	valoyliherkkyys alopesia vesikellorakkulaine n ihottuma, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi		
Munuaiset ja virtsatiet		epänormaali munuaisten toiminta			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		viluväristykse t ääreisosien turvotus			

#### Kuvaus valituista haittavaikutuksista

##### *Ruoansulatuselimistö*

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus hengenvaarallisia - etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ummetusta, vatsavaivoja, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdesta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4.) on raportoitu. Harvemmin on todettu gastriittia. Ruoansulatuskanavan verenvuodon riski riippuu annoksesta ja hoidon kestosta.

##### *Sydän*

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 kudos*

Rakkuloivat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, ovat hyvin harvoin raportoituja haittavaikutuksia.

##### *Immuunijärjestelmä*

Kuten muiden tulehduskipulääkkeiden kohdalla, anafylaktisia tai anafylaktoidisia allergisia oireita voi esiintyä potilailla, jotka ovat tai eivät ole aikaisemmin käyttäneet tähän ryhmään kuuluvia lääkkeitä. Anafylaktisen reaktion tyypilliset oireet ovat: vaikea ja äkillinen hypotensio, sydämenlyöntitiheyden kiihtyminen tai hidastuminen, epätavallinen väsymys tai heikotus, ahdistuneisuus, levottomuus,

tajuttomuus, hengitys- tai nielemisvaikeus, kutina, nokkosihottuma angioedeeman kanssa tai ilman, ihon punoitus, pahoinvointi, oksennus, kouristava vatsakipu, ripuli.

#### Pediatriset potilaat

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten ilmaantuvuuden, laadun ja vakavuuden oletetaan olevan samanlainen kuin aikuisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

#### Oireet

Tahallisen tai tahattoman suuren yliannoksen jälkeen voi esiintyä vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, huimausta, tinnitusta, ärtyisyyttä, tajunnanhäiriöitä, hengityshäiriöitä, kouristuksia ja munuaisten vajaatoimintaa.

#### Hoito

Mahalaukun tyhjennystä ja tavanomaisia supportiivisia hoitoja suositellaan.

Viivytyksettä (tunnin kuluessa yliannoksesta) ja riittävästi annettu lääkehiili voi vähentää lääkkeen imeytymistä.

#### Pediatriset potilaat

Yliannostuksen oireet ja hoito ovat samanlaiset kuin aikuisilla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: tulehduskipu- ja reumalääkkeet, propionihappojohdokset, ATC-koodi: M01AE02

#### Vaikutusmekanismi

Naprokseeninatrium on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke. Sen pääasiallinen vaikutusmekanismi on prostaglandiinien muodostumiseen tarvittavan syklo-oksigenaasi-entsyymin esto. Tämän seurauksena elimistön nesteiden ja kudosten prostaglandiinipitoisuudet laskevat.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Naprokseeninatriumilla on tulehdusta, kipua ja kuumetta lievittäviä ominaisuuksia.

Naprokseeninatriumin, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, farmakologiset vaikutukset perustuvat pääasiassa prostaglandiinisynteesin estoon. Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin naprokseeninatrium on voimakas ihmisen verihiihtaleaggregaation toisen vaiheen estäjä *in vitro*.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Naprokseenin turvallisuutta ja tehoa itsehoitolääkkeenä on arvioitu useissa kaksoissokkoutetuissa, satunnaistetuissa lumelääkekontrolloiduissa vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa useilla kipumalleilla

(mukaan lukien hampaanpoisto, leikkauksen jälkeinen kipu, dysmenorrea, lihaskipu ja nivelrikon aiheuttama nivelkipu). Tehokas analgesia ja merkittävä kivun lievitys osoitettiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, ja ne olivat parempia kuin lumelääkkeellä ja verrannollisia ibuprofeenin ja asetaminofeenin (parasetamolin) kanssa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annon jälkeen naprokseeninatrium hydrolysoituu happamassa mahanesteessä. Naprokseenin mikropartikkelit vapautuvat ja liukenevat siten nopeammin ohutsuoleen. Tämän seurauksena naprokseeni imeytyy nopeammin ja täydellisemmin, jolloin analgeettisesti tehokkaat pitoisuudet plasmassa saavutetaan nopeasti. Plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin 1 tunnin kuluttua annoksesta.

Vaikka ruoka hidastaa imeytymisnopeutta, se ei vähennä imeytyneen lääkeaineen määrää. Koska puoliintumisaika on pitkä, analgeettinen vaikutus kestää jopa 12 tuntia. Vakaa tila saavutetaan viimeistään 5 annoksen jälkeen eli noin 2–3 vuorokauden kuluessa.

### Jakautuminen

Tavanomaisella annostuksella plasman naprokseenipitoisuudet ovat 23–49 mg/l. Kun pitoisuus on enintään 50 mg/l, 99 % naprokseenista on sitoutunut plasman proteiineihin. Suuremmilla pitoisuuksilla vaikuttavan aineen sitoutumaton osuus kasvaa.

### Biotransformaatio

Noin 70 % naprokseenista erittyy metaboloitumatta, 60 % sitoutuneena glukuronihappoon tai muihin konjugaatteihin. Loput 30 % metaboloituu inefektiiviseksi 6-demetyyli-naprokseeniksi.

### Eliminaatio

Noin 95 % naprokseenista erittyy virtsaan ja 5 % ulosteeseen. Naprokseenin biologinen puoliintumisaika on 12–15 tuntia ja se ei riipu annoksesta tai plasman naprokseenipitoisuuksista. Kreatiniinipuhdistuma on riippuvainen plasman naprokseenipitoisuuksista. Tämä johtuu luultavasti siitä, että suuremmilla plasmapitoisuuksilla vaikuttavan aineen sitoutumaton osuus kasvaa.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Plasman naprokseenipitoisuus kasvaa suhteessa annokseen aina 500 mg:n annokseen saakka. Tätä suuremmilla annoksilla naprokseenin plasman proteiineihin sitoutuminen saturoituu ja myös kreatiniinipuhdistuma suurenee.

### Munuaisten vajaatoiminta

Naprokseenin eliminaatio heikkenee potilailla, joilla on vaikea munuaissairaus, mutta huomattavaa kerääntymistä ei ole havaittu hoitoannoksia käytettäessä.

### Maksan vajaatoiminta

Sitoutumattoman naprokseenin pitoisuus suurenee, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

### lääkät

Sitoutumattoman naprokseenin osuus plasmassa suurenee, mutta kokonaispitoisuus plasmassa pysyy muuttumattomana.

### Pediatriiset potilaat

Farmakokineettisten parametrien oletetaan olevan samanlaiset kuin aikuisilla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisuustutkimusten tuloksissa naprokseeninatriumin toksisuus oli melko alhainen: haittavaikutukset kohdistuivat lähinnä ruoansulatuskanavaan. Suun kautta annon jälkeen LD50 oli

noin 0,5 g/kg rotilla ja yli 1,0 g/kg hiirillä, hamstereilla ja koirilla. Toksikologisuustutkimukset osoittivat, että hiiret, kanit, apinat ja siat sietävät toistuvia naprokseeninatriumin annoksia hyvin; toksisuus on huomattavampaa rotilla ja etenkin koirilla. Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden toistuvassa annostelussa, haittavaikutuksia ilmenee useimmiten ruoansulatuskanavassa ja munuaisissa. Merkittäviä vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole todettu, mutta on olemassa jonkin verran näyttöä siitä, että syklo-oksigenaasia/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattavat heikentää naisten hedelmällisyyttä ovulaation kohdistuvan vaikutuksen kautta. Tämä hedelmällisyyttä heikentävä vaikutus korjaantuu kuitenkin lääkeshoidon keskeyttämisen myötä. Sikiötoksisuutta tai teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Jos naprokseeninatriumia kuitenkin käytetään raskauden loppuvaiheessa, raskaus pitkittyy ja synnytys viivästyy. On myös osoitettu, että naprokseeninatrium voi vaikuttaa haitallisesti sikiön sydän- ja verisuonijärjestelmään (ductus arteriosuksen ennenaikainen sulkeutuminen, kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta, pulmonaalinen hypertensio). Naprokseeninatriumilla ei ole todettu mutageenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia. Naprokseeninatrium läpäisee istukan ja kulkeutuu rintamaitoon. Non-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia todettiin vain altistuksilla, jotka ylittävät ihmisen maksimaalisen altistuksen suuresti, joten tällä ei juuri ole merkitystä kliinisessä käytössä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin

Povidoni K30

Selluloosa, mikrokiteinen

Talkki

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 8000

Indigokarmiini (E132)

Kaliumalumiinisilikaatti (E555)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (Al-folio, PVC-folio): 10, 20 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr: 30751

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.8.2013

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 10.5.2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.3.2021