

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pronaxen 250 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg naprokseenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 20 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, kuperapintainen, jakourteellinen tabletti, halkaisija 11 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pronaxen 250 mg tabletit ilman lääkärin määräystä vain tilapäiseen käyttöön:

- lievien ja keskivaikeiden kiputilojen, kuten hammassäryn, päänsäryn, tuki- ja liikuntaelimestön kipujen, ja kuukautiskipujen oireenmukaiseen hoitoon
- kuumeen alentamiseen.

Yllä mainitut käyttöaiheet liittyvät itsehoidossa olevaan Pronaxen 250 mg tabletit -valmisteeseen. Reseptivalmisteelle hyväksytyjen käyttöaiheiden osalta pyydetään katsomaan lääkärin määräyksellä toimitettavan Pronaxen 250 mg tabletit -valmisteen valmisteyhteenvetoa.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuiset (myös iäkkäät potilaat) ja yli 12-vuotiaat nuoret: 1 tabletti tarvittaessa 1-2 kertaa vuorokaudessa. Itsehoidossa maksimiannos vuorokaudessa on 500 mg.

Lääkettä saa käyttää kiputilojen hoitoon enintään 5 vuorokauden ajan ja kuumeen alentamiseen enintään 3 vuorokauden ajan ilman lääkärin määräystä.

Munuaisten vajaatoiminta:

Itsehoidossa munuaisten vajaatoiminta on vasta-aihe Pronaxen-hoidolle (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta:

Pronaxen-tabletteja tulisi käyttää varoen lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla

potilailla (ks. kohta 4.4). Itsehoidossa vaikea maksan vajaatoiminta on vasta-aihe Pronaxen-hoidolle (ks. kohta 4.3). Pronaxen-tablettien käyttöä tulisi välttää mikäli mahdollista potilailla, joilla on kirroottinen maksasairaus.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Maha- tai pohjukaissuolihaava
- Aikaisempi mahan tai pohjukaissuolen haavauma, joka on uusiutunut kerran tai useammin
- Aikaisempi ruuansulatuskanavan puhkeama tai verenvuotoa tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä
- Lääkärin toteama alttius ruuansulatuskanavan verenvuodoille
- Sairaus, joka heikentää veren hyytymistä (hemofilia tai trombosytopenia) tai lääkitys joka estää verenhiyytymistä tai veritulppien muodostumista (esim. varfariini)
- Sydämen vajaatoiminta
- Verenpainetauti
- Sepelvaltimotauti
- Munuaisten vajaatoiminta
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Viimeinen raskauskolmannes
- Astma ja allergia, jos potilas saa yliherkkyysoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista tulehduskipulääkkeistä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteiden kertymistä elimistöön ja turvotuksia. Verenpainelääkkeiden ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö voi johtaa haitallisiin yhteisvaikutuksiin (ks. 4.5). Itsehoidossa sydämen vajaatoiminta, verenpainetauti ja/tai sepelvaltimotauti ovat vasta-aiheita Pronaxen-hoidolle (ks. kohta 4.3).

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 hoitamattomia / 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).

Munuaisvaikutukset

Iäkkäiden tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden munuaistoimintaa ja hemodynamiikkaa on seurattava naprokseenihoidon aikana. Itsehoidossa munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan vajaatoiminta ovat vasta-aiheita Pronaxen-hoidolle (ks. kohta 4.3).

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

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

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. Iäkkäille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkannoksilla. On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien, määräämistä näille potilaille kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. seuraavassa ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihituleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

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

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

Ihon häiritsevät vaikutukset

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Apuaineet

Pronaxen sisältää laktoosia 20 mg/tabletti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Yhteiskäyttö diureettien, ACE:n estäjien sekä angiotensiini II antagonistien kanssa

Itsehoidossa sydämen vajaatoiminta, verenpainetauti, sepelvaltimotauti ja/tai munuaisten vajaatoiminta ovat vasta-aiheita Pronaxen-hoidolle (ks. kohta 4.3).

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän/angiotensiini II antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasin estäjien kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennustaan on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen ja ACE:n estäjän / angiotensiini II antagonistin yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmä-lääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana. Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

Tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, ACE:n estäjien ja/tai angiotensiini II antagonistien kanssa voi aiheuttaa hyperkalemiaa etenkin iäkkäillä potilailla. Seerumin kaliumpitoisuuksia tulisi seurata, mikäli näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa.

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

etenkin verenpainelääkitystä aloitettaessa.

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

Asetyyლისისყილიჰაპო

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

Asetyyლისისყილიჰაპო 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 4.3 ja 4.4).

Verihituleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Merkittävät yhteisvaikutukset naprokseenin ja oraalisten diabeteslääkkeiden tai epilepsialääkkeiden välillä ovat epätodennäköisiä. Naprokseenin on osoitettu syrjäyttävän valproiinihappoa plasman proteiinisidoksista, mutta tämän ilmiön kliininen merkitys on todennäköisesti vähäinen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla digitalisoiduilla potilailla on syytä seurata seerumin digoksiinipitoisuutta ja tarvittaessa muuttaa digoksiinin annostusta, jos lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan naprokseeni.

Naprokseeni hidastaa litiumin eliminaatiota. Seerumin litiumipitoisuutta on seurattava ja tarvittaessa muutettava litiumin annostusta, jos potilaan lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan naprokseeni.

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibiitoriolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesin inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihituleiden aggregaation estolle ja mahdollisesti vuotoajan pitenemiselle, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi naprokseeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Naprokseenin aiheuttamat haittavaikutukset ilmenevät lähinnä ruuansulatuskanavassa ja keskushermostossa, ja ne ovat yleensä annoksesta riippuvaisia.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100, < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Hyvin harvinaiset |
|------------------|---------------|---------|-------------------|-------------|--|
| Veri ja imukudos | | | | | Eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia, hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|--|
| Immuunijärjestelmä | | | | Yliherkkyysreaktiot, anafylaksi, angioneuroottinen edeema | |
| Aineenvaihdunta ja ravitseminen | | | Hyperkalemia | | |
| Psyykkiset häiriöt | | | Mielialan muutokset, masennus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, kognitiivinen toimintahäiriö, unettomuus, unihäiriöt | | |
| Hermosto | | Päänsärky, pyörrytys, huimaus | | | Aseptinen meningiitti, Parkinsonin taudin paheneminen |
| Silmät | | Näköhäiriöt | | | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Tinnitus, kuulohäiriöt | | Kuulonalenema | |
| Sydän ^{*)} | | Sydämen vajaatoiminnan paheneminen (turvotukset, hengenhadistus) | 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, verioksenus, veriulostus | | Sylkirauhasturvotus, haimatulehdus |
| Maksa ja sappi | | | Maksaentsyymien kohoaminen, keltaisuus | Toksinen maksatulehdus | |
| Iho ja ihonalainen kudος ^{***)} | | Kutina, lievät ihottumat, urtikaria, lisääntynyt hikoilu, purppura, ekkymoosi | | Hiustenlähtö, valoyliherkkyys, pseudoporfyria | Punajäkälän paheneminen, kyhmyruusun paheneminen, punahukan (SLE) paheneminen, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, |

| | | | | | |
|---|--|-------------|------------------|---------------------------|--|
| | | | | | <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | | Lihaskivut, lihasheikkous | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | | | Verivirtsaisuus, munuaisten vajaatoiminta, glomerulonefriitti, interstitiaalinfriitti, nefroottinen syndrooma, papillanekroosi |
| 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 dialysoidu, 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: propionihappojohdokset, ATC-koodi: M01AE02.

Naprokseeni on raseeminen, propionihappojohdannaisiin kuuluva, ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke. Farmakologisen aktiivisuuden katsotaan olevan S-enantiomeerilla, jota kliinisessä käytössä oleva naprokseeni yksinomaan on, ja se perustuu syklo-oksigenaasientsyymien ja prostaglandiinisynteesin estoon. Naprokseeni alentaa kuumetta estämällä sentraalista prostaglandiinisynteesiä ja lievittää tulehdusta sekä kipua estämällä perifeeristä prostaglandiinisynteesiä, mikä puolestaan vähentää kipua ja tulehdusta voimistavien välittäjäaineiden vapautumista. Naprokseenin vaikutukset mahan limakalvon suojamekanismeihin, munuaisverenkiertoon ja trombosyyttifunktioon selittyvät niin ikään prostaglandiinisynteesin estymisellä.

5.2 Farmakokinetiikka

Naprokseeni imeytyy täydellisesti (95–100 %) suun kautta annosteltuna. Ruuan kanssa otettuna imeytyminen hidastuu mutta biologinen hyötyosuus ei heikkene. Terveillä aikuisilla huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 250 mg:n tableteilla 90–120 minuutissa ja huippupitoisuus on n. 50 mikrog/ml. Terapeuttisena pitoisuutena plasmassa pidetään 30–90 mikrog/ml. Naprokseeni sitoutuu vahvasti plasman proteiineihin (> 99 %), pääosin albumiiniin mutta myös globuliineihin, ja jakautumistilavuus on n. 0,15 l/kg. Naprokseenin kokonaispitoisuus nivelnesteessä on 65–70 % pitoisuudesta plasmassa, mutta vapaan naprokseenin pitoisuudet ovat samat. Naprokseenin farmakokinetiikka on lineaarista aina 500 mg:n kerta-annoksiin saakka. Tätä suuremmilla annoksilla plasman proteiineihin sitoutuminen saturoituu, vapaan naprokseenin pitoisuus kasvaa ja eliminaatio nopeutuu. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on 12–15 tuntia ja nivelnesteestä jopa 30 tuntia. Naprokseeni metaboloituu maksassa (CYP 450 isoentsyymit 1A2, 2C8 ja 2C9) farmakologisesti inaktiiviseksi 6-O-demetyylinaprokseeniksi. Naprokseeni ja 6-O-demetyylinaprokseeni erittyvät pääosin virtsaan sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteinaan. Enterohepaattista kiertoa ilmeisesti on mutta sen määrää ei tunneta. Ulosteseen erittyä 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 kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, 6-O-demetyylinaprokseeni kumuloiduu, mutta se eliminoituu hemodialyysissä. Maksan vajaatoiminnassa naprokseenin eliminaatio hidastuu ja jos plasman albumiinipitoisuus laskee, vapaan naprokseenin pitoisuudet plasmassa kohoavat.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Naprokseenin akuutti toksisuus on ilmennyt koe-eläimillä varsin korkeilla annostasoilla: LD50 hiirillä >1 000 mg/kg p.o., rotilla > 472 mg/kg p.o., hamstereilla > 1 400 mg/kg p.o., marsuilla > 665 mg/kg p.o. ja koirilla > 1 000 mg/kg p.o. Kuolinsyynä ovat olleet ruuansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot sekä toisinaan keskushermoston stimulaatio tai lama, joihin on liittynyt vapinaa ja kouristuksia. Subkrooninen ja krooninen toksisuus on ilmennyt ruuansulatuskanavan ärsytyksen ohella munuaismuutoksina. Kliinisesti relevanteilla annostasoilla naprokseeni ei ole eläinkokeissa osoittautunut mutageeniseksi, karsinogeeniseksi tai teratogeeniseksi yhdisteeksi. Naprokseenilla ei ole havaittu vaikutuksia koe-eläinten fertiilitettiin. Rotilla on havaittu synnytyksen estyvän n. 10 %:lla

eläimistä 10–20 mg/kg:n vuorokausiannoksilla. Poikasilla on havaittu ruuansulatuskanavan haavaumia sekä ductus arteriosuksen ennenaikaiseen sulkeutumiseen liittyviä sydän- ja keuhkokuutoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Liivate
Natriumtärkkelysglykolaatti
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/PVC/PVDC läpipainopakkaus: 10 tablettia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10131

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.1989
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 29.6.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pronaxen 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 250 mg naproxen.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller laktosmonohydrat 20 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pronaxen 250 mg tabletter utan läkarordination endast för tillfälligt bruk:

- symptomatisk behandling av milda och medelsvåra smärttillstånd, såsom tandvärk, huvudvärk, smärta i rörelseorganen och menstruationssmärter
- febernedsättning.

Indikationerna ovan berör Pronaxen 250 mg tabletter i egenvård. För de godkända indikationerna för receptbelagda Pronaxen 250 mg tabletter, se produktresumén för det läkarordinerade läkemedlet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Läkemedlets biverkningar kan minskas genom att använda den lägsta effektiva dosen under den kortaste möjliga behandlingstiden för att behandla symptomen (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna (även äldre patienter) och unga över 12 år: 1 tablett vid behov 1–2 gånger per dygn. Vid egenvård är den maximala dosen per dygn 500 mg.

Läkemedlet får användas vid behandling av smärttillstånd i max 5 dygn och för febernedsättning max 3 dygn utan läkarordination.

Njursvikt:

I egenvård är Pronaxen-behandling kontraindicerad vid njursvikt (se avsnitt 4.3).

Leversvikt:

Patienter med lindrig eller måttlig leversvikt bör använda Pronaxen-tabletter med försiktighet (se avsnitt 4.4). Vid svår leversvikt är Pronaxen-behandling kontraindicerad i egenvård (se avsnitt 4.3). Användning av Pronaxen-tabletter bör undvikas, om möjligt, hos patienter med cirrotisk leversjukdom.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Magsår eller sår på tolvfingertarmen
- Tidigare sår i magen eller tolvfingertarmen, som har återkommit en eller flera gånger
- Tidigare gastrointestinal perforation eller blödning i samband med användning av NSAID-läkemedel
- Utsatthet för gastrointestinal blödning (konstaterad av läkare)
- Sjukdom som försämrar blodets koagulering (hemofili eller trombocytopeni) eller medicinering som hindrar blodets koagulering eller bildningen av blodproppar (t.ex. warfarin)
- Hjärtsvikt
- Förhöjt blodtryck
- Kranskärslsjukdom
- Nedsatt njurfunktion
- Svår leversvikt
- Sista graviditetstrimestern
- Astma och allergi, ifall patienten får överkänslighetssymptom av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Läkemedlets biverkningar kan minskas genom att använda den lägsta effektiva dosen under den kortaste möjliga behandlingstiden för att behandla symptomen (se avsnitt 4.2 samt nedan för varningar gällande magtarmkanalen och cirkulationsorganen).

Äldre patienter

NSAID-läkemedel orsakar lättare biverkningar hos äldre patienter; särskilt gastrointestinala blödningar eller perforationer, 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. Samtidig användning av blodtryckssänkande läkemedel och NSAID-läkemedel kan orsaka skadliga interaktioner (se avsnitt 4.5). I egenvård är hjärtsvikt, förhöjt blodtryck och/eller kranskärslsjukdom kontraindikationer för Pronaxen-behandling (se avsnitt 4.3).

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

Patienter med obehandlad/svårbehandlad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, störning i det perifera blodomloppet och/eller cerebrovaskulär störning ska endast ordineras naproxen efter noggrant övervägande. Noggrant övervägande ska även göras innan ordinerings av

långtidsbehandling till patienter med kardiovaskulära riskfaktorer (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes, rökning).

Effekter på njurarna

Njurfunktionen och hemodynamiken hos äldre patienter eller leversviktpatienter ska övervakas under naproxenbehandling. I egenvård är Pronaxen-behandling kontraindicerad hos patienter med njursvikt eller svår leversvikt (se avsnitt 4.3)

Uttorkning under användning av NSAID-läkemedel ökar risken för akut njursvikt, så en eventuell uttorkning hos patienten 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 vars renala cirkulation upprätthålls av prostaglandiner. 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. Risken är störst för äldre patienter, patienter som använder ACE-hämmare eller diuretika och patienter som lider av försvagad 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

Potentiellt livshotande gastrointestinala blödningar, sår eller perforationer 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 perforation (se avsnitt 4.3), samt hos äldre patienter. För äldre patienter ska behandlingen påbörjas med lägsta tillgängliga läkemedelsdoser. 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. Patienten 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 4.3 och 4.5).

Användning av Pronaxen-tabletterna 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).

Hudbiverkningar

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 för att drabbas av denna typ av biverkningar är störst i början av behandlingen och majoriteten av biverkningarna har inträffat under den första behandlingsmånaden. Användning av Pronaxen-tabletter ska avslutas genast vid första tecken på hudutslag, slemhinneförändringar eller andra tecken på överkänslighet.

Pediatrik population

I samband med långvarig, över fyra veckor lång naproxenbehandling 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 användningen av läkemedlet avbrytas.

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).

Hjälpämnen

Pronaxen innehåller laktos 20 mg/tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Probenecid fördröjer elimineringen av naproxen genom att konkurrera om glukuronidation samt biliär och tubulär sekretion. Ifall dessa läkemedel används samtidigt t.ex. vid behandling av gikt, rekommenderas det att naproxendosen minskas och att patienten övervakas noga för eventuella biverkningar.

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

I egenvård är Pronaxen-behandling kontraindicerad hos patienter som lider av hjärtsvikt, förhöjt blodtryck, kranskärslsjukdom och/eller njursvikt (se avsnitt 4.3).

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 försvagad 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.

Samtidig användning av NSAID-läkemedel och kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare och/eller angiotensin II-receptorblockerare kan orsaka hyperkalemi framför allt hos äldre patienter. Kaliumhalten i serum bör övervakas ifall dessa läkemedel används samtidigt med NSAID-läkemedel.

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

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

Acetylsalicylsyra

Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen i mer än ett dygn kan försvaga effekten av lågdoserad acetylsalicylsyra på trombocytaktiviteten. Denna effekt kan kvarstå i 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 4.3 och 4.4).

Trombocytaggregationshämmare och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.3 och 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 detta fenomen är sannolikt liten.

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

Naproxen fördröjer elimineringen av litium. Man ska följa med 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 serumets koncentrationsbestämningar.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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 samt risken för

hjärtsmissbildning 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. Förekomsten av olika missbildningar (bl.a. kardiovaskulära) har dessutom enligt djurförsök rapporterats öka när prostaglandinsynteshämmare administrerats under organogenesen. Under den första och andra graviditetstrimestern bör naproxen 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.

Användning av prostaglandinsynteshämmare under den tredje graviditetstrimestern utsätter fostret för:

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

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

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

Ovanstående medför att naproxen är kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Naproxen utöndras i mycket små mängder i människans bröstmjölk, 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 eller 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 |
| Immunsystemet | | | | Överkänslighetsreaktioner, anafylaxi, | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|--|---|
| | | | | angioneurotiskt ödem | |
| Metabolism och nutrition | | | Hyperkalemi | | |
| Psykiska störningar | | | 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 | | | |
| Öron och balansorgan | | Tinnitus, hörselstörningar | | Hörselnedsättning | |
| Hjärtat ^{*)} | | Förvärrad hjärtsvikt (svullnad, andnöd) | Palpitationer | | |
| Blodkär ^{*)} | | | | | Vaskulit |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | | 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 | |
| Hud och subkutan vävnad ^{***)} | | Klåda, lindriga utslag, urtikaria, ökad svettning, purpura, ekkymos | | Håravfall, ljusöverkänslighet, pseudoporfyri | Förvärrad <i>lichen ruber</i> , förvärrad knölros, förvärrad systemisk <i>lupus erythematosus</i> (SLE), toxisk epidermal nekrolys, <i>erythema multiforme</i> , Stevens–Johnsons syndrom |
| Muskulo-skeletala systemet och | | | | Muskelsmärta, muskelsvaghet | |

| | | | | | |
|---|--|----------|-------------------------|--|---|
| bindväv | | | | | |
| Njurar och urinvägar | | | | | Blod i urin, nedsatt njurfunktion, glomerulonefrit, interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, papillär nekros |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | | Menstruationsstörningar | | |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället | | Trötthet | | | |

*) Hjärta och blodkärl:

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

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

***) Magtarmkanalen:

Gastrointestinala biverkningar är de vanligaste biverkningarna. Sår (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 slutat ta läkemedlet. I sällsynta fall har gastrit förekommit.

****) Hud och subkutan vävnad:

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet 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: 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 cyklooxygenasenzym. 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 nås den maximala koncentrationen i plasma med 250 mg tabletter på 90–120 minuter 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 darrningar och kramper. Förutom gastrointestinal irritation har subkronisk och kronisk toxicitet visat sig som njurförändringar. På kliniskt relevanta dosnivåer har naproxen i djurförsök inte visat sig vara en mutagen, karcinogen eller teratogen förening. Naproxen har inte iakttagits ha någon effekt på försöksdjurens fertilitet. Hos råttor hindrade dygnsdoser på 10–20 mg/kg förlösning 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

Majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Gelatin
Natriumstärkelseglykolat
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al-/PVC-/PVDC-blisterförpackning: 10 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10131

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.12.1989
Datum för den senaste förnyelsen: 29.6.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.11.2020