

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naproxen Accord 250 mg tabletit

Naproxen Accord 500 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg naprokseenia.

Yksi tabletti sisältää 500 mg naprokseenia.

Apuaine(e)t, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 250 mg:n tabletti sisältää 68 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Yksi 500 mg:n tabletti sisältää 137 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

250 mg tabletit:

Valkoinen tai lähes valkoinen pyöreä (halkaisija noin 10 mm), tasapintainen, viistoreunainen, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”AP” ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

500 mg tabletit:

Valkoinen tai lähes valkoinen kapselin muotoinen, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”AR” ja toisella puolella jakouurre. Koko noin 17,0 x 7,5 mm (pituus x leveys). Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Aikuiset:

Oireenmukainen hoito:

– kipu ja tulehdukset

- nivelreuma, selkärankareuma, nivelrikko ja selkärangan nivelrikko
- akuutti kihti
- akuutit tuki- ja liikuntaelimestön sairaudet

– primaariseen dysmenorreaan liittyvä kipu.

250 mg tabletit:

Pediatriset potilaat:

Juveniilin nivelreuman oireenmukaiseen hoitoon vähintään 6-vuotiaille (≥ 25 kg) lapsille ja nuorille.

500 mg tabletit:

Pediatriset potilaat:

Juveniilin nivelreuman oireenmukaiseen hoitoon vähintään 12-vuotiaille (≥ 50 kg) nuorille.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aikuiset

Suosittelunaproxeeniannos on 500–1 000 mg vuorokaudessa. Annos on sovittava yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan mukaan. Naproxeenin 1 000 mg:n kerta-annosta ei saa ylittää.

Nivelreuman, selkärankareuman, nivelrikon ja selkärangan nivelrikon kivun ja tulehduksen oireenmukainen hoito sekä akuuttien tuki- ja liikuntaelimistön sairauksien hoito

Naproxeenin vuorokausiannos on yleensä 500–750 mg. Hoidon alussa, akuutissa tulehdusvaiheessa tai vaihdettaessa toisesta suuriannoksisesta tulehduskipulääkkeestä Naproxen Accordiin naproxeenin suositeltu vuorokausiannos on 750 mg jaettuna kahteen annokseen vuorokaudessa (500 mg aamulla ja 250 mg illalla tai toisinpäin) tai kerta-annoksena (joko aamulla tai illalla).

Naproxeenin vuorokausiannos voidaan yksittäisissä tapauksissa nostaa 1 000 mg:aan.

Naproxeenin ylläpitoannos on 500 mg vuorokaudessa, joka voidaan antaa joko kahteen annokseen jaettuna (250 mg aamulla ja 250 mg illalla) tai kerta-annoksena (joko aamulla tai illalla). Seuraavissa tapauksissa suositellaan 750 mg:n tai 1 g:n latausannosta vuorokaudessa akuuttiin vaiheeseen:

- a) jos potilaalla on vaikeaa kipua yöaikaan tai aamujäykkyyttä
- b) jos potilas siirtyy Naproxen Accordin käyttöön toisesta suuriannoksisesta reumalääkkeestä
- c) jos potilaan nivelrikon hallitseva oire on kipu.

Akuutin kihdin kivun ja tulehduksen oireenmukainen hoito

Suosittelu aloitusannos on 750 mg ja 500 mg kahdeksan tunnin kuluttua, jonka jälkeen 250 mg kahdeksan tunnin välein, kunnes kipu häviää. (Tässä tapauksessa 1 000 mg enimmäisvuorokausiannoksen ylittäminen on perusteltua.)

Primaariseen dysmenorreaan liittyvän kivun oireenmukainen hoito

Aloitusannos on 500 mg, jonka jälkeen 250 mg 6–8 tunnin välein tarpeen mukaan. Naproxeenin kokonaisannosta 1 250 mg vuorokaudessa ei saa ylittää.

Pediatriset potilaat

Juveniili idiopaattinen artriitti: 10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen, jotka otetaan 12 tunnin välein. Nuorten vuorokausiannos ei saa ylittää 1 000 mg:aa.

Naproxen Accord 250 mg:n tabletit on tarkoitettu vähintään 6-vuotiaille lapsille, joiden paino on vähintään 25 kg, ja nuorille.

Naproxen Accord 250 mg:n tabletteja ei ole tarkoitettu alle 6-vuotiaille tai alle 25 kg painaville lapsille.

Naproxen Accord 500 mg:n tabletit on tarkoitettu yli 12-vuotiaille nuorille, joiden paino on vähintään 50 kg.

Naproxen Accord 500 mg:n tabletteja ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille tai alle 50 kg painaville nuorille.

Naproxen Accordia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille mihinkään muuhun käyttöaiheeseen kuin juveniiliin idiopaattiseen artriittiin.

Hoidon kesto

Hoitava lääkäri tekee päätöksen hoidon kestosta.

Naproxen Accordin pitkäaikainen käyttö voi olla tarpeen reumasairauksissa.

Primaarisessa dysmenorreassa hoidon kesto riippuu vastaavista oireista. Naproxen Accord -hoidon ei kuitenkaan pidä kestää muutamaa päivää pidempään.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla on haittavaikutusten aiheuttamien vakavien seurausten suurentunut riski. Jos tulehduskipulääkkeen käyttö on tarpeellista, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan. Potilasta on tarkkailtava säännöllisesti maha-suolikanavan verenvuotojen varalta tulehduskipulääkehoidon aikana. Iäkkäät potilaat tarvitsevat erittäin huolellista seurantaa: yliannostus on odotettavissa vähentyneestä poistumisesta ja vapaan (plasman proteiiniin sitoutumattoman) lääkkeen osuuden suurentumisesta johtuen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta:

Potilailla, joilla on maksasairaus ja hypoproteinemia, on myös naprokseenin yliannostuksen riski. Tämä johtuu vapaan (plasman proteiiniin sitoutumattoman) lääkkeen osuuden suurentumisesta. Näille potilaille on annettava pieni vaikuttava annos ja heitä on seurattava. Naprokseenin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta:

Pienempää annosta on harkittava potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 30 ml/min, jotta vältetään metaboliittien kumuloitumista. Naprokseenin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hoitoa on tarkasteltava säännöllisesti ja se on lopetettava, jos ei havaita hyötyä tai jos esiintyy intoleranssia.

Antotapa

Suun kautta. Naproxen Accord otetaan vesilasillisen kanssa ja mieluiten ruuan kera tai ruokailun jälkeen.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiemmin esiintynyt bronkospasmi, astma, angioedeema, ihoreaktiot tai akuutti nuha asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden käytön jälkeen.

Aktiivinen tai toistuvasti uusiutuva peptinen haava tai verenvuoto (ainakin kaksi varmistettua ilmeistä episodia todetusta haavaumasta tai verenvuodosta).

Aiemmin sairastettu maha-suolikanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt aikaisempaan tulehduskipulääkitykseen.

Vaikea munuaisten, maksan tai sydämen vajaatoiminta.

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä maha-suolikanavaan ja sydämeen ja verisuoniin liittyvät riskit jäljempänä).

Potilaille, jotka saavat pitkäaikaista Naproxen Accord -hoitoa, on tehtävä säännöllisesti verikokeita sekä munuaisten ja maksan toimintakokeita.

Ikäikäillä ja/tai heikkokuntoisilla potilailla esiintyy huomattavasti herkemmin tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia, etenkin maha-suolikanavan verenvuotoa ja perforaatioita, jotka saattavat johtaa kuolemaan. Tulehduskipulääkkeiden pitkäaikainen käyttö näille potilaille ei ole suositeltavaa. Jos pitkäaikaishoitoa tarvitaan, potilaita on tarkkailtava säännöllisesti.

Koska naprokseeni vaikuttaa kuumetta laskevasti ja anti-inflammatorisesti, se saattaa peittää tietyt oireet.

Bronkospasmien mahdollisuus lisääntyy potilailla, joilla on tai on joskus ollut keuhkoastma tai allerginen sairaus.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden kohdalla, yksi tai useampi maksa-arvo saattaa kohota. Häiriöt maksan toiminnassa saattavat johtua yliherkkyydestä pikemmin kuin suorasta toksisuudesta. Vakavia maksan kohdistuvia vaikutuksia, mm. keltaisuutta ja hepatiittia (joissain tapauksissa hepatiitti on johtanut kuolemaan), on raportoitu tämän lääkkeen, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, kohdalla. Ristireaktioita on raportoitu.

Naprokseeni vähentää trombosyyttiaggregaatiota ja pidentää vuotoaika. Tämä vaikutus on huomioitava, kun vuotoaikoja määritetään.

Vaikka natriumin kertymistä ei ole raportoitu metaboliatutkimuksissa, on mahdollista, että potilailla, joiden sydämen toiminta on poikkeavaa tai heikentynyt, riski saattaa suurentua Naproxen Accordia käytettäessä.

Maha-suolikanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu maha-suolikanavan verenvuotoa, haavaumia ja perforaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan. Niitä voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana riippumatta siitä, onko potilaalla ennakko-oireita tai onko hänellä aiemmin ollut vaikeita maha-suolikanavan tapahtumia.

Maha-suolikanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski suurenee tulehduskipulääkeannosten suurentumisen myötä, jos potilaalla on aiemmin ollut haavauma, etenkin, jos haavauman komplikaationa on esiintynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3), sekä ikäikäillä potilailla. Näiden potilaiden hoito on aloitettava pienimmällä saatavana olevalla annoksella. Yhdistelmähoitoa suojaavien valmisteiden (esim. misoprostoli tai protonipumpun estäjät) kanssa on harkittava näille potilaille ja niille, jotka tarvitsevat samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappohoitoa tai jotakin muuta lääkevalmistetta, joka todennäköisesti suurentaa maha-suolikanavan haittojen riskiä (ks. kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on aiemmin ollut maha-suolikanavan toksisuutta, on ilmoitettava kaikista poikkeavista vastaoireista (etenkin maha-suolikanavan verenvuodosta), erityisesti hoidon alkuvaiheessa. Tämä koskee etenkin ikäikäitä potilaita.

Varovaisuus on tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti jotakin lääkitystä, joka voi suurentaa haavauma- tai verenvuotoriskiä, esimerkiksi suun kautta otettavia kortikosteroideja, antikoagulantteja (esim. varfariini), selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai antitromboottisia lääkkeitä (esim. asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos naprokseenihoitoa käyttävälle potilaalle kehittyy maha-suolikanavan verenvuoto tai haavauma, hoito on lopetettava.

Tulehduskipulääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aiemmin ollut maha-suolikanavan sairaus (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti), sillä hoito voi pahentaa näitä sairauksia (ks. kohta 4.8).

Munuaisiin kohdistuvat vaikutukset

Naprokseenin käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toiminnan heikentymistä, munuaisten vajaatoimintaa, akuuttia interstitiaalfriittia, verivirtsaisuutta, valkuaisvirtsaisuutta, munuaisnystykuoliota ja silloin tällöin nefroottista oireyhtymää.

Naprokseeni voi vaikuttaa virtsan 17-ketogeenisten steroidien ja 5-HIAA:n määrittelyyn, ja sen käyttö on lopetettava tilapäisesti 48 tunnin ajaksi ennen näytteenottoa.

Vähentyneeseen prostaglandiinin tuotantoon liittyvä munuaisten vajaatoiminta

Tulehduskipulääkkeen anto saattaa vähentää prostaglandiinien muodostumista annosriippuvaisesti ja jouduttaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Suurin riski on potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, joilla on sydämen vajaatoiminta tai maksan toimintahäiriö, jotka käyttävät diureetteja, ACE:n estäjiä, angiotensiini II:n reseptorin salpaajia sekä iäkkäillä potilailla. Näiden potilaiden munuaistoimintaa on seurattava (ks. myös kohta 4.3).

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Koska suurin osa (95 %) naprokseenista eliminoiduu glomerulussuodatuksen kautta virtsaan, sen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma yli 30 ml/min) sairastavien potilaiden kohdalla. Seerumin kreatiniinin ja/tai kreatiniinin puhdistuman seuranta on suositeltavaa ja potilaat on pidettävä hyvin nesteytettyinä. Naprokseenin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min.

Hemodialyysi ei pienennä naprokseenipitoisuutta plasmassa, koska naprokseeni sitoutuu voimakkaasti proteiineihin.

Munuaisten toiminta on arvioitava ennen naprokseenihoitoa ja sen aikana tietyillä potilailla, etenkin niillä, joiden munuaisten verenvirtaus on häiriintynyt esim. solunulkoisen nesteen vähentymisen, maksakirroosin, natriumrajoituksen, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ja olemassa olevan munuaissairauden takia. Tähän kategoriaan kuuluvat myös sellaiset iäkkäät henkilöt, joilla munuaisten vajaatoiminta voi olla odotettavissa, ja nesteenpoistolääkkeitä käyttävät potilaat. Vuorokausiannoksen pienentämistä on harkittava, jotta vältytään mahdolliselta naprokseenin metaboliittien liialliselta kumuloitumiselta näillä potilailla.

Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Krooninen alkoholimaksasairaus ja mahdollisesti myös muun tyyppiset kirroosit pienentävät naprokseenin kokonaispitoisuutta plasmassa, mutta sitoutumattoman naprokseenin pitoisuus kasvaa. Tämän löydöksen seuraukset Naproxen Accordin annostelussa eivät ole tiedossa, mutta on suositeltavaa käyttää pienintä tehokasta annosta.

Hematologiset vaikutukset

Potilaita, joilla on hyytymishäiriöitä tai joiden lääkehoito vaikuttaa hemostaasiin, on tarkkailtava huolellisesti, jos heille annetaan naprokseenia sisältäviä valmisteita.

Potilalla, joilla on suuri verenvuotoriski tai hyytymisenestolääkitys (esim. dikumarolin johdannaiset), saattaa olla suurentunut verenvuotoriski, jos he saavat naprokseenia sisältäviä valmisteita samanaikaisesti.

Anafylaktiset (anafylaktoidiset) reaktiot

Yliherkkyysoireita voi esiintyä alttiilla potilailla. Anafylaktisia (anafylaktoidisia) reaktioita voi esiintyä riippumatta siitä, onko potilaalla aiemmin ollut yliherkkyyttä tai onko hän aiemmin altistunut asetyylisalisyylihapolle, tulehduskipulääkkeille tai naprokseenia sisältäville valmisteille. Niitä voi esiintyä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeema, bronkospasmista reaktiivisuutta (esim. astma), nuhaa tai nenäpolyyppejä.

Anafylaksian tavoin myös anafylaktoidiset reaktiot voivat johtaa kuolemaan.

Steroidit

Jos steroidiannosta pienennetään tai steroidit jätetään pois hoidon aikana, se on tehtävä hitaasti ja potilaita on tarkkailtava tarkasti mahdollisten haittavaikutusten, kuten lisämunuaisen vajaatoiminnan ja artriitin oireiden pahenemisen varalta.

Silmiin kohdistuvat vaikutukset

Tutkimukset eivät ole osoittaneet naprokseenin aiheuttavan silmiin kohdistuvia muutoksia. Harvinaisissa tapauksissa tulehduskipulääkkeiden (myös naprokseenin) käyttäjillä on raportoitu silmäpoikkeavuuksia, mm. näköhermon nystyn tulehdusta, silmämunantakaista näköhermotulehdusta ja turvotusta, vaikka syy-yhteyttä ei ole voitu varmistaa. Tästä syystä potilaiden, joille ilmenee näköhäiriöitä naprokseenihoidon aikana, on käytävä silmätutkimuksessa.

Vaikutukset sydämeen, verisuoniin ja aivoverenkiertoon

Potilaita, joilla on aiemmin ollut hypertensiota ja/tai lievää tai keskivaikeaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, on tarkkailtava ja neuvottava, sillä nesteen kertymisestä ja turvotuksesta on raportoitu tulehduskipulääkehoidon yhteydessä.

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

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

SLE ja sekamuotoinen sidekudossairaus

Potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja sekamuotoinen sidekudossairaus, saattaa olla suurentunut aseptisen meningiitin riski (ks. kohta 4.8).

Ihoreaktiot

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin vaikeita, joskus kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, mm. kesiväähitotulehdusta, Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttää olevan suurin hoidon alkuvaiheissa: valtaosassa tapauksista reaktiot alkavat ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Naprokseenihoito on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyyden merkkejä.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vakavia ihon ja pehmytkudoksen infektiokomplikaatioita. Tulehduskipulääkkeiden osuutta näiden infektioiden vahvistumiseen ei edelleenkaan voi poissulkea. Tästä syystä on suositeltavaa välttää naprokseenia, jos potilaalla on vesirokko.

Yhteiskäyttö muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa

Naprokseenia sisältävien valmisteiden ja muiden tulehduskipulääkkeiden, kuten syklo-oksigenaasi-2-selektiivisten inhibiittorien, yhdistelmäkäyttöä on vältettävä, koska se lisää tulehduskipulääkkeisiin liittyvien vakavien haittavaikutusten riskiä.

Kivunlievitys ja taustalla olevat sairaudet

Kipulääkkeet saattavat peittää taustalla olevan sairauden mahdolliset varoitusmerkit. Tämä on otettava huomioon infektiosairauksissa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella:

Naprokseeni yhdistelmänä seuraavien kanssa:	Mahdolliset reaktiot
Muut tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien salisylaattit ja COX-2:n estäjät.	Lisääntynyt haittavaikutusten riski, erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotoriski (yhdistelmää ei suositella, ks. kohta 4.4).
Asetyyylisalisyylihappo	Kliinisen farmakodynaamisen tiedon mukaan pidempään kuin vuorokauden jatkunut naprokseenin samanaikainen käyttö voi heikentää pieniannoksisen asetyyylisalisyylihapon vaikutusta verihiiutaleiden aktiivisuuteen, ja tämä tila saattaa jatkua useita päiviä naprokseenin käytön lopettamisen jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys ei ole tiedossa.
Kortikosteroidit	Lisääntynyt ruoansulatuskanavan haavaumien tai verenvuodon riski (yhdistelmää ei suositella)
Verihiiutaleiden toimintaa estävät lääkkeet	Lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuodon riski (yhdistelmää ei suositella)
Antikoagulantit	Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä antikoagulanttien vaikutusta – lisääntynyt verenvuotoriski on mahdollinen (hyytymistilan seuranta suositellaan tarvittaessa)
Litium	Veren litiumpitoisuuden suureneminen (suositellaan seuranta ja tarvittaessa annoksen muuttamista)
Takrolimuusi	Munuaisten vajaatoiminta (yhdistelmää on vältettävä)
Alkoholi	Lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuodon esiintymisen ja pahenemisen riski (yhdistelmää on vältettävä)
Mifepristoni	Naprokseenin ja mifepristonin samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska on olemassa teoreettinen riski, että prostaglandiinisyntetaasi-inhibiittorit voivat heikentää mifepristonin tehoa.

Yhdistelmät, joissa on noudatettava varovaisuutta:

Naprokseeni yhdistelmänä seuraavien kanssa:	Mahdolliset reaktiot
Sydänglykosidit	Näiden pitoisuuden suureneminen veressä (suositellaan asianmukaista seuranta ja tarvittaessa annoksen muuttamista)
Kinolonit	Kouristuksia on raportoitu (hyvin harvoin)
Sulfonamidit	Vaikuttaa naprokseenipitoisuuksiin plasmassa
Tsidovudiini	Lisääntynyt hematotoksisuuden riski plasman suurentuneen tsidovudiinipitoisuuden seurauksena
Fenytoiini	Mahdollinen fenytoiinipitoisuuden suureneminen veressä (suositellaan asianmukaista seuranta ja tarvittaessa annoksen muuttamista).
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät	Lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuodon riski
Probenesidi Sulfiinipyratsoni	Naprokseenin poistumisen viivästyminen (suositellaan naprokseenin annoksen pienentämistä ja erityistä seuranta)
Triamtereeni	Munuaisten vajaatoiminta
Diureetit	Verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen, lisääntynyt munuaisvaurioriski (suositellaan verenpainetta ja munuaisten toiminnan seuranta ja riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava).
Kaliumia säästävät diureetit	Vaikutus voi lisääntyä (kaliumpitoisuuden seuranta suositeltavaa)
Verenpainelääkkeet	Näiden lääkkeiden verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen (suositellaan verenpainetta seuranta)
ACE:n estäjät Angiotensiini II -antagonistit	Lisääntynyt munuaistoksisuuden riski syklo-oxygenaasin eston seurauksena (akuutti munuaisten vajaatoiminta on mahdollinen, erityisesti iäkkäillä ja nestehukasta kärsivillä henkilöillä) ja lisääntynyt hyperkalemian riski (suositellaan munuaisten toiminnan ja kaliumpitoisuuden seuranta ja riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava)
Metotreksaatti	Naprokseenin antaminen 24 tunnin sisällä ennen metotreksaattihoidon tai sen jälkeen voi johtaa metotreksaattipitoisuuksien suurenemiseen veressä ja siten lisätä metotreksaatin toksisuutta (joko tätä yhdistelmää on vältettävä tai veriarvoja sekä maksan ja munuaisten toimintaa on seurattava hyvin tarkasti)
Siklosporiini	Lisääntynyt ruoansulatuskanavan vaurioiden ja munuaistoksisuuden riski (vältä yhdistelmää tai käytä pienempää naprokseeniannosta; munuaistoiminnan seuranta suositellaan)
Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet	Verensokerin vaihtelut ovat mahdollisia (suositellaan tiheämpää verensokerin seuranta)
Antasidit	Naprokseenin imeytymisen väheneminen

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu enimmäkseen aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. On olemassa satunnaista näyttöä siitä, että samanlaiset yhteisvaikutukset ovat todennäköisiä lapsilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibiitio voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että keskenmenon, sydämen epämuodostumien ja gastroskiisin riski on suurentunut, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria käytetään raskauden alkuvaiheessa. 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.

Naproxen Accordin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen ja korjaantuu yleensä, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on raportoitu valtimotiehyen kuroumaa raskauden toisella kolmanneksella tapahtuneen hoidon jälkeen. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. Tästä syystä raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana naprokseenia ei pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää naprokseenia, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoito mahdollisimman lyhytkestoisena. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun nainen on altistunut Naproxen Accordille useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Naproxen Accordin käyttö on lopetettava, jos oligohydramnionin tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Kaikkien prostaglandiinisynteesi-inhibiittorien käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön

- sydän-keuhkotoksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma/sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti)
- munuaisten toimintahäiriölle (katso edellä).

Kaikkien prostaglandiinisynteesi-inhibiittorien käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen

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

Siksi naprokseenin käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Naprokseenia ei pidä käyttää synnytyksen jälkeen, koska se voi viivästyttää kohdun palautumista.

Imetys

Pieniä määriä naprokseenia kulkeutuu rintamaitoon. Naproxen Accordin käyttöä on vältettävä imetyksen aikana varmuuden vuoksi.

Hedelmällisyys

Naprokseenin käyttö voi heikentää hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Jos naisella on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jos hänelle tehdään hedelmällisyystutkimuksia, naprokseenihoidon lopettamista on harkittava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Naproxen Accord voi aiheuttaa joillekin potilaille uneliaisuutta, heitehuimausta, huimausta, väsymystä ja näköhäiriötä tai masennusta. Jos potilas kokee näitä tai muita samankaltaisia haittavaikutuksia, hänen ei pidä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset johtuvat pääasiassa naprokseenin farmakologisesta vaikutuksesta prostaglandiinisynteesiin. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavan haittavaikutukset, kuten dyspepsia, vatsakipu ja pahoinvointi.

Haittavaikutukset on koottu MedDRA-järjestelmän elinluokan ja esiintyvyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Harvinainen	Trombosytopenia, granulosytopenia, leukopenia, aplastinen anemia ja hemolyyttinen anemia, agranulosytoosi
Aineenvaihdunta	Harvinainen	Hyperkalemia
Psykykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Nukahtamisvaikeudet, keskittymisvaikeudet
	Harvinainen	Kognitiiviset häiriöt, masennus, painajaiset, lievä ahdistus, myalgia
Keskus- ja ääreishermosto	Harvinainen	Aseptinen meningiitti
Silmät	Yleinen	Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Tinnitus
	Melko harvinainen	Kuulon heikkeneminen
Verisuonisto	Yleinen	Nesteen kertyminen, palpitaatiot, edeema
	Harvinainen	Vaskuliitti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, hypertensio, keuhkopöhö
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Astma, dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	Eosinofiilinen keuhkokuume
	Yleinen	Dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ummetus, närästys, suutulehdus
	Melko harvinainen	Maha-suolikanavan verenvuoto, mahahaavat, haavainen suutulehdus, gastriitti
	Harvinainen	Paksusuolitulehdus, perforaatio, oksentelu, meleena, ruokatorvitulehdus, pankreatiitti, verioksennus, ilmavaivat, haavaisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen

Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan toimintahäiriö
	Harvinainen	Toksinen hepatiitti (yksittäistapauksissa kuolemaan johtava)
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Munuaisten toimintahäiriö
	Harvinainen	Hematuria
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Eksanteema, ihoeroosiot
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma, valoyliherkkyys, pseudoporfyria mukaan lukien
	Harvinainen	Vaikeat ihoon ja limakalvoihin liittyvät reaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioneuroottinen turvotus, erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, jano ja hikoilu
	Melko harvinainen	Hiustenlähtö, kuume
	Harvinainen	Anafylaksia, kouristuskohtaukset, lihasheikkous

Pseudoporfyrian oireiden ilmaantuessa hoito on lopetettava ja potilasta on seurattava. Tulehduskipulääkkeiden yhteydessä on toisinaan raportoitu kohonneita maksan toimintakokeiden tuloksia. Harvoissa tapauksissa vesirokon yhteydessä esiintyy vakavia iho- ja pehmytkudosinfektioita.

Natriumin kertymistä ei ole raportoitu metabolisissa tutkimuksissa, mutta on mahdollista, että potilailla, joilla on epäilty tai todennettu sydämen vajaatoiminta, on suurempi riski, kun heitä hoidetaan Naproxen Accordilla.

Naprokseeni estää trombosyyttiaggregaatiota ja pidentää vuotoaika.

Maha- ja pohjukaissuolihaavaumat, perforaatio tai ruoansulatuskanavan verenvuoto voivat olla kohtalokkaita erityisesti iäkkäillä henkilöillä (ks. kohta 4.4).

Kliinisten tutkimusten tulokset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että tiettyjen tulehduskipulääkkeiden käyttö (etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaiskäytössä) voi johtaa lievästi suurentuneeseen valtimotromboosiriskiin (esim. sydäninfarktin tai aivohalvauksen riski) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Oireet:

Yliannostuksen oireita voivat olla keskushermoston häiriöt, kuten päänsärky, närästys, heitehuimaus tai huimauksen tunne ja ylä- sekä alavatsavaivat, dyspepsia, oksentelu, ohimenevät muutokset maksan toiminnassa.

Hengityslamaa ja koomaa voi esiintyä tulehduskipulääkkeiden käytön jälkeen, mutta se on harvinaista.

Yhdessä naprokseenin yliannostustapauksessa hypotrombinemiasta johtuva ohimenevä protrombiiniajan pidentyminen saattoi johtua K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden synteesin selektiivisestä estymisestä.

Muutamilla potilailla on esiintynyt kouristuksia, mutta ei tiedetä, liittyivätkö ne naprokseeniin. Maha-suolikanavan verenvuotoa saattaa myös esiintyä. Lääkkeen hengenvaarallista annosta ei myöskään tiedetä.

Hoito:

Potilaat hoidetaan oireenmukaisesti. Erityistä vastalääkettä ei ole. Lääkehiilen antamista on harkittava tunnin sisällä mahdollisesti myrkyllisen määrän nauttimisesta. Vaihtoehtoisesti aikuisten kohdalla on harkittava vatsahuuhtelua tunnin sisällä mahdollisesti hengenvaarallisen yliannostuksen nauttimisesta.

Hyvä virtsaneritys on varmistettava.

Munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava tarkasti.

Potilasta on tarkkailtava vähintään neljän tunnin ajan, mahdollisesti myrkyllisen määrän nauttimisen jälkeen.

Toistuvia tai pitkittyneitä kouristuksia on hoidettava suonensisäisellä diatsepaamilla.

Potilaan kliininen tila voi edellyttää muita toimenpiteitä.

Hemodialyysi ei pienennä naprokseenipitoisuutta plasmassa, koska naprokseeni sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Hemodialyysi voi kuitenkin olla aiheellinen, jos munuaisten vajaatoimintaa sairastava potilas on ottanut naprokseenia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ei-steroidiset. ATC-koodi: M01AE02

Naprokseeni on ei-steroidinen tulehduskipulääke, joka perinteisissä eläimillä tehdyissä tulehdusmalleissa on osoittautunut tehokkaaksi prostaglandiinisynteesin estämisen kautta. Ihmisillä naprokseeni vähentää tulehdukseen liittyvää kipua, turvotusta ja kuumetta.

Naprokseeni estää prostaglandiinisyntetaasia (kuten muutkin tulehduskipulääkkeet). Tarkkaa tulehdusta estävää vaikutusmekanismia ei tunneta, kuten ei muidenkaan tulehduskipulääkkeiden kohdalla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Imeytyminen maha-suolikanavasta suun kautta annostelun jälkeen on käytännössä katsoen täydellistä ja tapahtuu melko nopeasti. Suun kautta annostelun jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa riippuen ruoan nauttimisesta. Veressä naprokseeni on pääasiallisesti muuttumattomassa muodossa ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Vakaa tila saavutetaan kolmen päivän kuluessa hoidon aloittamisesta kahdesti vuorokaudessa annostuksella.

Jakautuminen

Naprokseenin sitoutuminen proteiineihin on normaaliannoksina yli 99 %.

Krooninen alkoholimaksasairaus pienentää naprokseenin kokonaispitoisuutta plasmassa, mutta sitoutumattoman naprokseenin pitoisuus kasvaa. Iäkkäillä sitoutumattoman naprokseenin pitoisuus plasmassa suurenee, vaikka kokonaispitoisuus plasmassa pysyy muuttumattomana.

Biotransformaatio

30 % naprokseenista muuttuu maksassa 6-O-desmetyylinaprokseeniksi.

Eliminaatio

Annoksen suurentuessa virtsaan erittyminen on nopeampaa kuin lineaaristen prosessien perusteella voitaisiin odottaa. Puoliintumisaika plasmassa on noin 11–15 tuntia. Noin 95 % annetusta annoksesta erittyy virtsan mukana glomerulussuodatuksen kautta pääasiassa naprokseenina, 6-O-desmetyylinaprokseenina tai mainittujen aineiden konjugoituina muotoina.

Farmakokineetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Koska naprokseeni, sen metaboliitit ja konjugaatit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta, naprokseenin metaboliitit voivat kertyä munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Naprokseenin poistuminen hidastuu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Naprokseenia sisältäviä valmisteita ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Pediatriset potilaat

Naprokseenin farmakokineettinen profiili 5–16-vuotiailla lapsilla on samankaltainen kuin aikuisilla, vaikka puhdistuma on heillä yleensä suurempi. Naprokseenin farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty alle 5-vuotiailla pediatrisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Naprokseenia annettiin 8, 16 ja 24 mg/kg vuorokaudessa ruoan yhteydessä Sprague-Dawley-rotille 24 kuukauden ajan. Naprokseeni ei ollut karsinogeeninen rotilla.

Mutageenisuus

Mutageenisuutta ei havaittu *Salmonella typhimurium* -testissä (viisi solulinjaa), *Saccharomyces cerevisiae* -testissä (yksi solulinja) eikä hiiren lymfomatestissä.

Hedelmällisyys

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

Teratogeenisuus

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

Peri-/postnataalivaikutukset

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni (E1201)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Naproxen Accord 250 mg tabletit
Kirkas PVC-alumiiniläpipo inopakkaus: saatavana olevat pakkaus koot 20, 30, 50, 60 tai 100 tablettia.

Naproxen Accord 500 mg tabletit
Kirkas PVC-alumiiniläpipo inopakkaus: saatavana olevat pakkaus koot 10, 20, 30, 50, 60 tai 100 tablettia.

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

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

250 mg: 38403

500 mg: 38404

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.08.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naproxen Accord 250 mg tabletter

Naproxen Accord 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 250 mg naproxen

Varje tablett innehåller 500 mg naproxen

Hjälpämne med känd effekt

Varje 250 mg tablett innehåller 68 mg laktos (som monohydrat)

Varje 500 mg tablett innehåller 137 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

250 mg tabletter:

Vit till benvit, rund, platt tablett med avfasad kant utan dragering, präglad med "AP" på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan och en diameter på ungefär 10 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

500 mg tabletter:

Vit till benvit kapselformad, bikonvex tablett utan dragering, präglad med "AR" på ena sidan och med en brytskåra på den andra sidan cirka 17,0 mm x 7,5 mm (längd x bredd). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Symptomatisk behandling av

- smärta och inflammation vid
 - o reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och osteoartros samt spondyloartros
 - o akut gikt
 - o akuta muskuloskeletala tillstånd.
- smärta vid primär dysmenorré.

250 mg tabletter:

Pediatrik population:

Symtomatisk behandling av juvenil reumatoid artrit hos barn från 6 års ålder (≥ 25 kg) och ungdomar.

500 mg tabletter:

Pediatrik population:

Symtomatisk behandling av juvenil reumatoid artrit hos ungdomar från 12 års ålder (≥ 50 kg).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under den kortaste tid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Vuxna

Det rekommenderade dosintervallet är från 500 mg till högst 1 000 mg naproxen per dag. Doseringen bör anpassas individuellt till det kliniska tillståndet. En enkeldos på 1 000 mg naproxen bör inte överskridas.

Symtomatisk behandling av smärta och inflammation vid reumatisk artrit, ankyloserande spondylit och osteoartror samt spondyloartror liksom vid akuta muskuloskeletal tillstånd

Den dagliga dosen är oftast 500–750 mg naproxen. I början av behandlingen, under faser med akut inflammation, eller vid byte från en annan högdos-NSAID till Naproxen Accord är den rekommenderade dagliga dosen 750 mg naproxen, administrerat som två uppdelade doser per dag (500 mg naproxen på morgonen och 250 mg naproxen på kvällen eller vice versa) eller som en enkeldos (antingen på morgonen eller på kvällen).

I enskilda fall kan den dagliga dosen ökas till 1 000 mg naproxen.

Underhållsdosen är 500 mg naproxen per dag, som kan administreras antingen i två uppdelade doser (250 mg naproxen på morgonen och 250 mg naproxen på kvällen) eller som en enkeldos (antingen på morgon eller på kvällen). I följande fall rekommenderas en laddningsdos på 750 mg eller 1 g per dag under den akuta fasen:

- a) Hos patienter som rapporterar svår nattlig smärta eller stelhet på morgonen.
- b) Hos patienter som byter till Naproxen Accord från en hög dos av en annan antireumatisk substans.
- c) Vid osteoartrit när smärta är det huvudsakliga symtomet.

Symtomatisk behandling av smärta och inflammation vid akut gikt

Den rekommenderade startdosen är 750 mg och 500 mg efter 8 timmar, följt av 250 mg var åttonde timme tills attacken går över. (I detta fall är det motiverat att överskrida den högsta dagliga dosen på 1 000 mg vid detta enstaka tillfälle.)

Symtomatisk behandling av smärta vid primär dysmenorré

500 mg kan ges initialt, följt av 250 mg var sjätte till åttonde timme efter behov. En daglig dos på 1 250 mg bör inte överskridas.

Pediatrisk population

Vid juvenil idiopatisk artrit: 10 mg/kg/dag som tas i två doser med 12-timmarsintervall. Den dagliga dosen för ungdomar bör inte överskrida 1 000 mg.

Naproxen Accord 250 mg tabletter är för användning till barn från 6 års ålder som väger minst 25 kg och till ungdomar.

Naproxen Accord 250 mg tabletter är inte avsedda för användning hos barn under 6 år eller som väger mindre än 25 kg.

Naproxen Accord 500 mg tabletter är för användning till ungdomar från 12 års ålder som väger minst 50 kg.

Naproxen Accord 500 mg tabletter är inte avsedda för användning hos barn under 12 år eller ungdomar som väger mindre än 50 kg.

Naproxen Accord är inte avsett för någon annan indikation än juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar under 18 år.

Behandlingslängd

Behandlingslängden bestäms av behandlande läkare.

Vid reumatiska sjukdomar kan det vara nödvändigt att ta Naproxen Accord under en längre tid.

Vid primär dysmenorré beror behandlingens varaktighet på respektive symtombild.

Behandlingen med Naproxen Accord bör dock inte vara längre än några dagar.

Särskilda patientpopulationer

Äldre

Äldre patienter löper ökad risk för allvarliga konsekvenser av biverkningar. Om ett NSAID-läkemedel bedöms vara nödvändigt ska den lägsta effektiva dosen användas under kortast möjliga tid. Patienten ska övervakas regelbundet avseende gastrointestinal blödning under NSAID-behandlingen. Äldre patienter kräver särskilt noggrann medicinsk övervakning: Överdosis på grund av reducerad eliminering och ökad andel fritt läkemedel – som inte är bundet till plasmaprotein – bör förväntas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion:

Patienter med leversjukdom och hypoproteinemi löper också risk för naproxenöverdos på grund av en ökad andel fritt läkemedel som inte är bundet till plasmaprotein. Dessa patienter ska ges den lägsta dos som ändå är effektiv och övervakas. Naproxen är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion:

Dosreducering bör övervägas hos patienter med nedsatt njurfunktion vars kreatininclearance är större än 30 ml per minut för att undvika ackumulering av metaboliter. Naproxen är kontraindicerat hos patienter vars kreatininclearance är mindre än 30 ml per minut (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Behandlingen bör granskas med jämna mellanrum och sättas ut om ingen nytta ses eller om intolerans uppstår.

Administreringssätt

För oral administrering. Naproxen Accord ska tas med ett glas vatten, helst tillsammans med eller efter föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Historik med bronkospasmer, astma, angioödem, hudreaktioner eller akut rinit efter intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel).

Aktivt eller anamnes på återkommande magsår/blödning (två eller flera separata episoder med bevisad ulceration eller blödning).

Gastrointestinal blödning eller perforation i anamnesen i samband med tidigare NSAID-behandling.

Svår njur-, lever- eller hjärtsvikt.

Naproxen är kontraindicerat under graviditetens sista trimester (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under den kortaste varaktighet som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 samt Gastrointestinala och kardiovaskulära risker nedan).

Patienter som får långvarig behandling med Naproxen Accord bör regelbundet kontrolleras avseende blodvärde, lever- och njurfunktion.

Äldre patienter och/eller försvagade patienter är särskilt känsliga för biverkningar av NSAID-läkemedel, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, vilket kan bli dödligt. Långvarig användning av NSAID-läkemedel hos dessa patienter rekommenderas ej. När långvarig behandling krävs ska patienterna kontrolleras regelbundet.

Naproxens antipyretiska och anti-inflammatoriska verkan kan minska feber och inflammation och därmed minska deras användbarhet som diagnostiska tecken.

Bronkospasm kan utlösas hos patienter som lider av eller tidigare har haft bronkial astma eller allergisk sjukdom.

Som med andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel kan förhöjning av ett eller flera levervärden förekomma. Leveravvikelse kan bero på överkänslighet snarare än direkt toxicitet. Svåra leverreaktioner, inklusive gulsot och hepatit (vissa fall av hepatit har varit dödliga) har rapporterats med detta läkemedel, precis som med andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel. Korsreaktivitet har rapporterats.

Naproxen minskar trombocytackumulering och förlänger blödningstiden. Denna effekt bör beaktas när blödningstiden fastställs.

Även om natriumretention inte har rapporterats i metaboliska studier är det möjligt att patienter med tveksam eller nedsatt hjärtfunktion kan löpa högre risk när de tar Naproxen Accord.

Gastrointestinal blödning, sårbildning och perforation

Gastrointestinal blödning, sårbildning och perforation, vilket kan bli dödligt, har rapporterats med alla NSAID-läkemedel när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga GI-händelser i anamnesen.

Risken för GI-blödning, sårbildning eller perforation är högre vid ökande NSAID-doser, hos patienter med magsår i anamnesen, särskilt om komplikationer i form av blödning eller perforation förekom (se avsnitt 4.3), samt hos äldre personer. Dessa patienter bör påbörja behandlingen med lägsta tillgängliga dos. Kombinationsbehandling med skyddande medel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, och även för patienter som kräver samtidigt lågdosbehandling med acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som sannolikt kan öka den gastrointestinala risken (se avsnitt 4.5).

Patienter med GI-toxicitet i anamnesen, i synnerhet äldre, bör rapportera eventuella ovanliga abdominella symtom (särskilt GI-blödning), särskilt i början av behandlingen.

Försiktighet bör rekommenderas för patienter som får samtidig medicinering som kan öka risken för sårbildning eller blödning, t.ex. perorala kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmande medel som acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

När GI-blödning eller sårbildning uppstår hos patienter som får naproxen ska behandlingen sättas ut.

NSAID-läkemedel ska ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal sjukdom i anamnesen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom), eftersom dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Effekter på njurarna

Rapporter om försämrad njurfunktion, njursvikt, akut interstitiell nefrit, hematuri, proteinuri, renal papillär nekros och ibland nefrotiskt syndrom i samband med naproxen har förekommit.

Naproxen kan påverka tester för 17-ketosteroider och 5-HIAA i urin, och ska därför sättas ut tillfälligt 48 timmar före provtagning.

Njursvikt kopplad till minskad prostaglandinproduktion

Administreringen av ett NSAID-läkemedel kan orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinproduktionen och utlösa njursvikt. Patienter som löper högst risk för en sådan reaktion är personer med nedsatt njurfunktion, nedsatt hjärtfunktion, leverdysfunktion, personer som tar diuretika, angiotensinkonverterande enzymhämmare, angiotensin-II-receptorantagonister samt äldre. Njurfunktionen bör övervakas hos dessa patienter (se även avsnitt 4.3).

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom naproxen i stor utsträckning (95 %) utsöndras genom urinen via glomerulär filtrering bör det användas med stor försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (vars kreatininclearance är större än 30 ml per minut) och övervakning av serumkreatinin och/eller kreatininclearance rekommenderas. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade. Naproxen är kontraindicerat till patienter med en kreatininclearance mindre än 30 ml/minut.

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

Vissa patienter, särskilt de vars renala blodflöde är nedsatt, t.ex. vid extracellulär volymförlust, levercirros, natriumrestriktion, kongestiv hjärtsvikt och redan föreliggande njursjukdom, bör få sin njurfunktion bedömd före och under behandling med naproxen. Vissa äldre hos vilka försämrad njurfunktion kan förväntas, liksom patienter som använder diuretika, kan också tillhöra denna kategori. En minskning av den dagliga dosen bör övervägas för att undvika risken för omfattande ackumulering av naproxenmetaboliter hos dessa patienter.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Kronisk alkoholinducerad leversjukdom och troligen även andra former av cirros minskar den totala plasmakoncentrationen av naproxen, men plasmakoncentrationen av obundet naproxen ökar. Betydelsen av detta för Naproxen Accord-doseringen är okänd, men det är klokt att använda lägsta effektiva dos.

Hematologiskt

Patienter med koagulationsrubbningar eller som får en läkemedelsbehandling som påverkar hemostasen bör observeras noggrant om läkemedel som innehåller naproxen administreras.

Patienter som löper hög risk för blödning och personer på full antikoagulationsbehandling (t.ex. dicumarolderivat) kan löpa ökad risk för blödning om de samtidigt får läkemedel som innehåller naproxen.

Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos känsliga personer. Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner kan förekomma hos patienter både med och utan tidigare överkänslighet eller exponering för acetylsalicylsyra, andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller

läkemedel som innehåller naproxen. Sådana reaktioner kan också förekomma hos personer med angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit och näspolyper i anamnesen.

Anafylaktoida reaktioner, som anafylaxi, kan få dödlig utgång.

Steroider

Om steroiddoseringen reduceras eller sätts ut under behandlingen bör steroiddoseringen reduceras långsamt och patienterna måste observeras noga avseende eventuella tecken på biverkningar, inklusive binjurensufficiens och förvärrade symtom på artrit.

Effekter på ögonen

Studier har inte visat några förändringar i ögonen som kan hänföras till administrering av naproxen. I sällsynta fall har allvarliga ögonsjukdomar, inklusive papillit, retrobulbär optisk neurit och papillödem, rapporterats hos personer som använder NSAID-läkemedel inklusive naproxen, även något orsakssamband inte har kunnat fastställas. Patienter som utvecklar synstörningar under behandling med läkemedel som innehåller naproxen bör därför genomgå en oftalmologisk undersökning.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Lämplig övervakning och rådgivning krävs för patienter med hypertoni och/eller lindrig till måttlig kongestiv hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av coxiber och vissa NSAID-läkemedel (i synnerhet vid höga doser och långvarig behandling) kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om data tyder på att användning av naproxen (1 000 mg dagligen) kan vara förknippad med lägre risk, kan en viss risk inte uteslutas.

Patienter med okontrollerad hypertoni, kongestiv hjärtsvikt, fastställd ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med naproxen efter noggrant övervägande. Liknande överväganden bör göras innan man sätter in mer långvarig behandling hos patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning).

SLE och blandad bindvävssjukdom

Hos patienter med systemisk lupus erytematosus (SLE) och blandad bindvävssjukdom kan det finnas en ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

Dermatologiskt

Allvarliga hudreaktioner, vissa av dem dödliga, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.8). Patienterna verkar löpa högst risk för sådana reaktioner tidigt i behandlingen, reaktionerna debuterade i de flesta fallen under den första behandlingsmånaden. Naproxen-tabletter bör sättas ut så snart hudutslag, sår i slemhinnan eller några andra tecken på överkänslighet först uppträder.

I sällsynta fall kan varicella orsaka allvarliga infektiösa komplikationer i hud och mjukvävnad. Hittills har man inte kunnat utesluta att NSAID-läkemedel kan bidra till att potentiella sådana infektioner. Rekommendationen är därför att undvika att använda naproxen vid varicella.

Kombination med andra NSAID-läkemedel

Man bör undvika att kombinera naproxen innehållande läkemedel och andra NSAID-läkemedel, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, på grund av den kumulativa risken för att inducera allvarliga NSAID-relaterade biverkningar.

Smärtlindring och underliggande sjukdom

Smärtlindrande läkemedel kan maskera eventuella varningstecken på en underliggande sjukdom. Detta bör tas i beaktande vid infektionssjukdomar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som inte rekommenderas:

Naproxen i kombination med	Möjliga reaktioner
Andra NSAID-läkemedel inklusive salicylater och coxiber	Ökad risk för biverkningar, i synnerhet risk för gastrointestinal blödning (kombinationen rekommenderas ej, se avsnitt 4.4).
Acetylsalicylsyra	Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen i mer än en dag i följd kan hämma effekten av acetylsalicylsyra i låg dos på trombocyternas aktivitet, och denna hämning kan hålla i sig i upp till flera dagar efter utsättning av naproxenbehandling. Den kliniska relevansen av denna interaktion är inte känd.
Kortikosteroider	Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (kombinationen rekommenderas ej).
Trombocythämmare	Ökad risk för gastrointestinal blödning (kombinationen rekommenderas ej).
Antikoagulantia	NSAID-läkemedel kan öka effekten av antikoagulantia – en ökad blödningsrisk är möjlig (övervakning av koagulationsstatus rekommenderas efter behov).
Litium	Ökade nivåer av litium i blodet (övervakning och dosjustering vid behov rekommenderas).
Takrolimus	Njursvikt (kombinationen ska undvikas).
Alkohol	Ökad risk för uppkomst av och förvärrad gastrointestinal blödning (kombinationen ska undvikas).
Mifepriston	Samtidig användning av naproxen och mifepriston ska undvikas, på grund av en teoretisk risk att prostaglandinsyntetashämmare kan minska effekten av mifepriston.

Kombinationer för vilka försiktighet bör iaktas:

Naproxen i kombination med	Möjliga reaktioner
Hjärtglykosider	Ökade nivåer av dessa i blodet (övervakning och dosjustering vid behov rekommenderas).
Kinoloner	Rapporter om kramper förekommer (mycket sällsynta).
Sulfonamider	Påverkar plasmanivåerna av naproxen.
Zidovudin	Ökad risk för hemotoxicitet orsakade av ökade plasmanivåer av zidovudin.

Fenytoin	Möjligt ökade nivåer av fenytoin i blodet (lämplig övervakning och dosjustering vid behov rekommenderas).
Selektiva serotoninåterupptagshämmare	Ökad risk för gastrointestinala blödningar.
Probenecid Sulfinpyrazon	Försenad utsöndring av naproxen (dosminskning för naproxen och speciell övervakning rekommenderas).
Triamteren	Njursvikt.
Diuretika	Försämrad blodtryckssänkande effekt, ökad risk för njurskador (övervakning av blodtryck och njurfunktion rekommenderas och adekvat hydrering ska säkerställas).
Kaliumsparande diuretika	Effekten kan öka (övervakning av kaliumnivåer rekommenderas).
Blodtryckssänkande	Den blodtryckssänkande effekten kan minska (övervakning av blodtrycket rekommenderas).
ACE-hämmare Angiotensin II-receptorblockerare	Ökad risk för njurtoxicitet orsakad av hämning av cyklooxygenas (akut njursvikt är möjlig, särskilt hos äldre och uttorkade individer) och ökad risk för hyperkalemi (övervakning av njurfunktion och kaliumnivåer rekommenderas, och adekvat hydrering ska säkerställas).
Metotrexat	Administrering av naproxen inom 24 timmar före eller efter behandling med metotrexat kan leda till ökade nivåer av metotrexat i blodet och därmed en ökad toxicitet (denna kombination ska antingen undvikas eller så ska blodcellsantal samt leverfunktion och njurfunktion övervakas mycket noga).
Ciklosporin	Ökad risk för gastrointestinala skador, njurtoxicitet (undvik kombinationen eller använd lägre doser av naproxen; övervakning av njurfunktionen rekommenderas).
Orala diabetesläkemedel	Svängningar i blodglukosnivåerna kan inträffa (mer frekvent övervakning av blodglukosnivåerna rekommenderas).
Antacida	Försämrat upptag av naproxen.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har främst utförts på vuxna. Det finns sporadisk evidens för att likartade interaktioner är sannolika hos barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En hämrad prostaglandinsyntes kan ha en negativ effekt på graviditeten och/eller embryo-/fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på att användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet ger en ökad risk för missfall samt för hjärtmissbildningar och gastroschis. *Den absoluta risken för kardiovaskulära avvikelser ökade från under 1 % till ungefär 1,5 %. Risken tros öka med högre doser och längre behandlingstid.*

Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visats resultera i ökad pre- och postimplantatorisk förlust och embryo-/fosterdöd. Därutöver har ökade incidenser av olika

missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos djur som fått prostaglandinsynteshämmare under perioden då organen utvecklas.

Från och med den 20:e graviditetsveckan kan användning av Naproxen Accord orsaka oligohydramnios på grund av bristande njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort efter behandlingsstart och är oftast reversibelt efter utsättning. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under den andra trimestern, som till största delen återgick efter avslutad behandling. Under den första och andra graviditetstrimestern ska naproxen därför inte ges om det inte är absolut nödvändigt. Om naproxen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under graviditetens andra eller tredje trimester, ska dosen hållas så låg som möjligt och behandlingens längd vara så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av ductus arteriosus vid exponering för Naproxen Accord i flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Naproxen Accord ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Prostaglandinsynteshämmare som används under den tredje trimestern av graviditeten kan ge följande effekter på fostret:

- kardiopulmonell toxicitet (prematur konstriktion/förslutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni)
- renal dysfunktion (se ovan)

Modern och det nyfödda barnet kan i slutet av graviditeten vara utsatt för:

- möjlig förlängning av blödningstiden, en trombocytageragationshämmande effekt, som kan inträffa även vid mycket låga doser
- hämning av livmoderns sammandragningar som leder till försenad eller förlängd förlossning

Som en konsekvens av detta är naproxen kontraindicerat under graviditetens tredje trimester.

Naproxen ska inte ges postpartum eftersom det kan försena tillbakabildningen av livmodern.

Amning

Små mängder naproxen utsöndras i bröstmjolk. Användning av Naproxen Accord under amning bör undvikas i förebyggande syfte.

Fertilitet

Användning av naproxen kan försämra fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning bör utsättning av naproxen övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa patienter kan uppleva sömnlöshet, yrsel, svindel, sömnlöshet, dåsighet och synstörningar eller depression vid användning av Naproxen Accord. Om patienter upplever dessa eller liknande biverkningar bör de inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna kopplas i huvudsak till naproxenets farmakologiska effekt på prostaglandinsyntesen. Oönskade gastrointestinala effekter såsom dyspepsi, buksmärtor och illamående är de biverkningar som oftast rapporterats.

Biverkningarna sammanställs i enlighet med MedDRAs systemorganklass och frekvens.

Följande frekvenskategorier har använts:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Trombocytopeni, granulocytopeni, leukopeni, aplastisk och hemolytisk anemi, agranulocytos
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Hyperkalemi
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga	Svårigheter att somna, koncentrationssvårigheter
	Sällsynta	Kognitiva störningar, depression, mardrömmar, lättare ångest, myalgi
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Aseptisk meningit
Ögon	Vanliga	Synrubbingar
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus
	Mindre vanliga	Försämrad hörsel
Blodkärl	Vanliga	Vätskeretention, hjärtklappning, ödem
	Sällsynta	Vaskulit, hjärtsvikt, hypertoni, lungödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Astma, dyspné
	Sällsynta	Eosinofil pneumonit
Magtarmkanalen	Vanliga	Dyspepsi, buksmärtor, illamående, diarré, förstoppning, halsbränna, stomatit
	Mindre vanliga	Gastrointestinala blödningar, magsår, ulcerativ stomatit, gastrit
	Sällsynta	Kolit, perforering, kräkningar, melena, esofagit, pankreatit, hematemes, uppblåsthet, förvärrad ulcerativ kolit, förvärrad Crohns sjukdom
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Onormal leverfunktion
	Sällsynta	Toxisk hepatit (dödlig i isolerade fall)
Njuror och urinvägar	Mindre vanliga	Onormal njurfunktion
	Sällsynta	Hematuri
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Exantem, hudsår
	Mindre vanliga	Urtikari, ljuskänslighet inklusive pseudoporfyri
	Sällsynta	Allvarliga mukokutana hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, angioneurotiskt ödem, erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, yrsel, huvudvärk, törst och svettningar
	Mindre vanliga	Håravfall, feber
	Sällsynta	Anafylaxi, anfall, muskelsvaghet

Vid tecken på pseudoporfyri ska behandlingen avbrytas och patienten övervakas. Förhöjda levervärden har ibland rapporterats för icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. I sällsynta fall kan allvarliga infektioner i hud och mjukvävnad uppträda i samband med vattkoppor.

Natriumretention har inte rapporterats vid metabola studier men det är möjligt att patienter med misstänkt eller verifierad hjärtsvikt har en ökad risk vid behandling med Naproxen Accord.

Naproxen hämmar trombocyttaggregation och förlänger blödningstiden.

Gastroduodenala sår, perforering eller gastrointestinal blödning kan leda till dödsfall, i synnerhet hos äldre (se avsnitt 4.4).

Kliniska prövningar och epidemiologiska data indikerar att användning av vissa NSAID-läkemedel (särskilt vid höga doser och vid långvarig behandling) kan leda till en något ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt 4.4).

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

Symtom:

Symtom på överdos kan omfatta störningar i det centrala nervsystemet, bland annat huvudvärk, halsbränna, yrsel eller svimfärdighet samt epigastrisk smärta och obehag i buken, dyspepsi, kräkningar samt övergående förändring av leverfunktionen.

Andningsdepression och koma kan inträffa efter intag av NSAID-läkemedel, men är sällsynt.

I ett fall av naproxenöverdos kan en övergående förlängning av protrombintiden på grund av hypotrombinemi ha berott på selektiv hämning av syntesen av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer.

Några få patienter har upplevt krampanfall, men det förblev oklart om dessa hade orsakats av behandling med naproxen. Gastrointestinal blödning kan också förekomma. Det är inte heller känt vilken dos av läkemedlet som skulle vara livshotande.

Hantering:

Patienterna ska behandlas symtomatiskt efter behov. Det finns ingen specifik antidot. Inom en timme efter intag av en potentiellt toxisk mängd bör aktivt kol övervägas. Alternativt kan

magsköljning övervägas hos vuxna inom en timme efter intag av en potentiellt livshotande överdos.

God urinproduktion ska säkerställas.

Njur- och leverfunktionen ska övervakas noga.

Patienterna ska observeras i minst fyra timmar efter intag av potentiellt toxiska mängder.

Täta eller långvariga konvulsioner bör behandlas med intravenöst diazepam.

Andra åtgärder kan vara indicerade beroende på patientens kliniska tillstånd.

Hemodialys minskar inte plasmakoncentrationen av naproxen på grund av den höga graden av proteinbindning. Hemodialys kan dock ändå vara lämpligt hos en patient med njursvikt som har tagit naproxen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel. ATC-kod: M01AE02

Naproxen är ett icke-steroid, anti-inflammatoriskt läkemedel (NSAID) som i konventionella inflammatoriska djurmodeller har bevisats ge effekt via hämning av prostaglandinsyntesen. Hos människor minskar naproxen inflammatorisk smärta, svullnad och feber.

Naproxen hämmar prostaglandinsyntetas (liksom övriga NSAID-läkemedel). I likhet med andra NSAID-läkemedel är den exakta mekanismen för dess antiinflammatoriska verkan dock inte känd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen från den gastrointestinala kanalen efter oral administrering är i det närmaste total och går ganska snabbt. Efter oral administrering nås de högsta plasmanivåerna inom 2 till 4 timmar, beroende på födointag. Naproxen finns i blodet i huvudsak som oförändrat läkemedel, i hög utsträckning bundet till plasmaproteiner. Steady state (jämviktskoncentration) uppnås inom 3 dagar efter behandlingsstart med dosering två gånger dagligen.

Distribution

Naproxenets proteinbindning är vid normala doser över 99 %.

Kronisk alkoholinducerad leversjukdom minskar den totala plasmakoncentrationen av naproxen, men koncentrationen av obundet naproxen ökar. Hos äldre personer är plasmakoncentrationen av obundet naproxen förhöjd trots att den totala plasmakoncentrationen är oförändrad.

Metabolism

30 % av naproxenet omvandlas i levern till 6-O-desmetyl-naproxen.

Eliminering

Vid ökande doser går utsöndringen i urinen snabbare än förväntat baserat på linjära processer. Halveringstiden i plasma är ungefär 11–15 timmar. Ungefär 95 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen via glomerulär filtrering, primärt i form av naproxen, 6-O-desmetyl-naproxen eller konjugerade former av dessa substanser.

Farmakokinetik i speciella populationer

Njursvikt

Eftersom naproxen samt dess metaboliter och konjugat i huvudsak utsöndras via njurarna finns en potential för att naproxenmetaboliter kan ansamlas vid njursvikt. Elimineringen av naproxen är försämrad hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Produkter som innehåller naproxen rekommenderas inte för patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Pediatrik population

Naproxenets farmakokinetiska profil för barn i åldrarna 5–16 år liknar den som ses hos vuxna patienter, även om clearance oftast är högre. Farmakokinetiska studier av naproxen har inte utförts med pediatrika patienter under 5 års ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Naproxen administrerades tillsammans med föda till Sprague-Dawley-råttor i 24 månader vid doser på 8, 16 och 24 mg/kg/dag. Naproxen var inte karcinogent i råttor.

Mutagenicitet

Mutagenicitet observerades inte i tester på *Salmonella typhimurium* (5 cellinjer), *Sachharomyces cerevisiae* (1 cellinje) och muslymfom.

Fertilitet

Naproxen påverkade inte fertiliteten hos råttor vid peroral administrering vid doser på 30 mg/kg/dag till hanar och 20 mg/kg/dag till honor.

Teratogenicitet

Naproxen var inte teratogent vid peroral administrering vid doser på 20 mg/kg/dag under organogenesen till råttor och kanin.

Perinatal/postnatal reproduktion

Peroraladministrering av naproxen till dräktiga råttor vid doser på 2, 10 och 20 mg/kg/dag under dräktighetens tredje trimester ledde till svårt förlossningsarbete. Detta är kända effekter av denna klass av substanser och har påvisats i dräktiga råttor med acetylsalicylsyra och indometacin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Naproxen Accord 250 mg tabletter:

Bliester av klar PVC-aluminium finns i förpackningsstorlekar på 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Naproxen Accord 500 mg tabletter:

Bliester av klar PVC-aluminium finns i förpackningsstorlekar på 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 38403

500 mg: 38404

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.08.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimea webbplats www.fimea.fi och Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se