

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naproxen Mylan 500 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Naprokseeni 500 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi Naproxen Mylan 500 mg tabletti sisältää 109,6 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, kapselinmuotoinen tabletti, jonka pituus on 17 mm, leveys 9 mm ja paksuus 5,4 mm. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja merkinnät ”NP” ja ”500”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma (arthritis rheumatoides, myös juveniili), nivelrikko (osteoarthritis, arthrosis deformans), pehmytosareuma, posttraumaattiset tulehdus- ja kiputilat sekä kuume. Selkärankareuma (spondylitis ancylopoetica). Kihti. Ei-elimellisestä syystä johtuva dysmenorrea. Migreenin esto- ja kohtaushoito. Menorragia kierukkaa käyttävillä naisilla. Odontologiset posttraumaattiset ja postoperatiiviset tulehdus-, turvotus- ja kiputilat.

4.2 Annostus ja antotapa

Reumaattiset sairaudet, kuume, tulehdus- ja kiputilat

250 mg aamuin illoin. Annos voidaan tarvittaessa nostaa 750–1000 mg:aan vuorokaudessa jaettuna aamu- ja iltannoksiin. Joillekin potilaille sopii 500–1000 mg vuorokaudessa kerta-annoksena.

Kihti

Aluksi 750 mg ja 8 tunnin kuluttua 500 mg, minkä jälkeen 250 mg joka 8. tunti, kunnes kipu häviää.

Dysmenorrea

250–500 mg tarvittaessa, kuitenkin korkeintaan 1250 mg/vrk. Naprokseenihoito aloitetaan heti kuukautisvaivojen ensioireiden ilmaantuessa.

Migreeni

Ennaltaehkäisyyn 250 mg kaksi kertaa päivässä, kohtaushoitoon 500 mg heti ensioireiden ilmaannuttua, korkeintaan 1250 mg/vrk.

Menorragia

500–1000 mg/vrk enintään seitsemän vuorokauden ajan.

Lapset yli 5 vuotta (yli 38 kg):

Juveniilin nivelreuman hoidossa normaaliannos on 10 mg/kg/vrk otettuna kahdessa osassa 12 tunnin välein.

Yli 50 kg lapset: Aikuisten annostus.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.

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

Akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodia).

Viimeinen raskauskolmannes.

Alle 5-vuotiaat lapset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikavaa sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella koksibien ja eräiden muiden tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suuria annoksia ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Vaikkakin nykyisten tietojen perusteella naprokseenin käyttöön (1000 mg/vrk) voi liittyä pienempi riski, sitä ei voida kokonaan poissulkea.

Naprokseenia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamaton/vaikeahoitoista verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

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.

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

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

Jos ilmenee ruansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Naproxen Mylan -tablettien käyttö.

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

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

Ihohaittavaikutukset

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

Munuaisiin kohdistuvat vaikutukset

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

Naprokseeni on prostaglandiinisynteesin estäjä, minkä vuoksi naprokseenia tulee antaa varoen potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai joilla on aikaisemmin ollut munuaissairaus. Varovaisuutta tulisi noudattaa sellaisten potilaiden lääkityksessä, joiden sairaus johtaa verivolyymien ja munuaisverenkierron vähenemiseen. Munuaisten prostaglandiinit ylläpitävät munuaisverenkiertoa. Naprokseenin anto näille potilaille saattaa vähentää annosriippuvaista munuaisten prostaglandiinien muodostumista ja jouduttaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Näiden reaktioiden riski on suurin iäkkäillä ja diureetteja, ACE:n estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia käyttävillä potilailla sekä potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, hypovolemia, sydämen vajaatoiminta, maksan toimintahäiriö tai suolavaje. Naprokseenilääkityksen lopettamisen jälkeen potilaan munuaisten toiminta palautuu usein lääkitystä edeltävälle tasolle. Tällaisille potilaille naprokseenia on annettava varoen ja seerumin kreatiniinitasoa ja/tai kreatiniinipuhdistumaa seuraten ja potilaiden riittävä nesteytys on varmistettava. Annoksen pienentämistä tulisi harkita, jotta vältetään naprokseenin metaboliittien mahdolliselta liialliselta kumuloitumiselta.

Naprokseenia ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 20 ml/min, koska heillä naprokseenin metaboliittien on todettu kumuloituvan.

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

Vereen kohdistuvat vaikutukset

Naprokseeni estää verihitaleiden aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Tämä tulisi ottaa huomioon vuotoaikaa määritettäessä. Potilaita, joilla on veren hyytymishäiriöitä tai jotka saavat hemostaasiin vaikuttavaa lääkitystä, tulisi seurata tarkasti naprokseenilääkityksen aikana.

Anafylaktiset reaktiot

Anafylaktisia reaktioita saattaa esiintyä myös potilailla, joilla ei ole ilmennyt aikaisempia yliherkkyysoireita naprokseenille tai muille ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille. Anafylaktisia reaktioita voi esiintyä myös potilailla, joilla on ollut kohtauksittain esiintyvää paikallista ihoturvotusta, bronkospastisia reaktioita (esim. astma), nuhaa tai nenäpolyyppeja. Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa kuolemaan.

Bronkospasmien mahdollisuus lisääntyy, jos potilailla on tai on joskus ollut astma, allergisia oireita tai yliherkkyyttä ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille.

Maksaan kohdistuvat vaikutukset

Yksi tai useampi maksa-arvo saattaa kohota. Häiriöt maksan toiminnassa saattavat ennemminkin johtua yliherkkyydestä kuin suorasta toksisuudesta. Vakavia maksaan kohdistuvia vaikutuksia, mm. keltaisuutta ja (joissain tapauksissa fataalia) maksatulehdusta, on raportoitu. Ristireaktioita on todettu.

Steroidit

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

Silmiin kohdistuvat vaikutukset

Tutkimukset eivät ole osoittaneet naprokseenista johtuvia muutoksia silmissä. Naprokseenin käyttäjillä on raportoitu harvoja silmiin kohdistuvia vaikutuksia, mm. näköhermon nystyn tulehdusta ja turvotusta sekä silmämunan takaisen näköhermon tulehdusta. Syy-seuraussuhdetta ei ole pystytty todistamaan. Potilaiden tulisi ottaa yhteyttä silmälääkäriin, jos heille tulee näköhäiriöitä naprokseenihoidon aikana.

Nivelrikko

Nivelrikossa tulehduskipulääkityksen ei pitäisi olla jatkuva.

Vaikutukset hedelmällisyyteen

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

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä 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

Kortikosteroidit: Lisääntynyt ruuansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit: Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4). Naprokseeni vähentää verihutaleiden aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Tämä tulisi pitää mielessä vuotoaikoja määritettäessä.

Verihutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRit): Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

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

Naprokseeni sitoutuu suuressa määrin plasman albumiiniin. Siksi yhteisvaikutukset muiden albumiiniin sitoutuvien lääkeaineiden kanssa ovat periaatteessa mahdollisia. Tällaisia lääkeaineita ovat mm. kumariiniantikoagulantit, sulfonyyliureat, hydantoinit, asetyylisalisyylihappo ja muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet. Fenytoiinia, sulfonamidia tai sulfonyyliureaa samanaikaisesti saavia potilaita tulisi tarkkailla ja tarvittaessa muuttaa annostusta.

Naprokseenia tulisi antaa varoen samanaikaisesti probenesidin kanssa, koska tämän yhdistelmän on raportoitu nostavan naprokseenin pitoisuutta plasmassa ja pidentävän sen puoliintumisaikaa.

Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa metotreksaattia tai litumia samanaikaisesti naprokseenin kanssa, koska naprokseenin on havaittu vähentävän näiden lääkeaineiden puhdistumaa ja siten mahdollisesti lisäävän niiden toksisuutta.

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

Naprokseeni voi häiritä 17-ketogeenisten steroidien ja 5-HIAA:n määrityksiä virtsasta, joten hoito olisi keskeytettävä väliaikaisesti 48 tuntia ennen näytteenottoa.

Yhteisvaikutus naprokseenin ja siklosporiinin välillä on mahdollinen.

Naprokseenin ja muiden tulehduskipulääkkeiden käyttöä samanaikaisesti ei suositella, koska haittavaikutusten esiintyvyys voi lisääntyä, mutta teho ei välttämättä parane.

Joidenkin tulehduskipulääkkeiden on raportoitu estävän furosemidin natriureettista vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeet voivat suurentaa kinoloniantibiootteihin liittyvää kouristusriskiä.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön

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

Naprokseenin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydrannionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi toisella kolmanneksella annetun hoidon seurauksena on raportoitu valtimotichyiden supistumista, joista suurin osa palautui hoidon lopettamisen jälkeen. Tämän vuoksi naprokseenia ei pidä käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää naprokseenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Oligohydrannionin varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun Naproxen Mylan -valmistelle on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Naproxen Mylan -valmisteen käyttö on lopetettava, mikäli oligohydrannion todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotichyiden supistuminen/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen (ks. yllä olevat tiedot).

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

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

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

Synnytys

Naprokseenia ei suositella käytettäväksi synnytyksen aikana. Naprokseeni voi prostaglandiinisynteesiä estämällä vaikuttaa haitallisesti sikiön verenkiertoon, estää kohdun supistumista ja siten lisätä kohdun verenvuodon riskiä.

Imetys

Äidin plasman naprokseenipitoisuudesta noin 1 %:n on osoitettu erittyvän äidinmaitoon. Vastasyntyneelle mahdollisesti koituvien haittavaikutusten vuoksi naprokseenia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

b) Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tulehduskipulääkkeiden ja naprokseenin käytön yhteydessä.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa MedRA-elinjärjestelmä- ja esiintyvyydenluokkien mukaisesti.	
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: Hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (\geq 1/100 – < 1/10), melko harvinainen (\geq 1/1 000 – < 1/100), harvinainen (\geq 1/10 000 – < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).	
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Närästys, dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
Yleinen	Verenvuoto, haavaumat
Melko harvinainen	Perforaatiot, verioksenus, veriulosteet, suutulehdus, haavaisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen
Hyvin harvinainen	Sylkirauhastulehdus, haimatulehdus
Infektiot	
Hyvin harvinainen	Aseptinen meningiitti, pyreksia (vilunväristykset ja kuume)
Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, eosinofilia, leukosytopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Mustelma, kutina, purppura
Hyvin harvinainen	Anafylaktoidiset reaktiot, angioneuroottinen ödeema, turvotus, hengenahdistus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	Hyperkalemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Melko harvinainen	Masennus, epänormaalit unet
Hermosto	
Yleinen	Huimaus, päänsärky, pyöräytyys
Melko harvinainen	Keskittymiskyvyttömyys, silmämunan takainen näköhermotulehdus, kouristukset, kognitiivinen toimintahäiriö
Hyvin harvinainen	Uneliaisuus
Silmät	
Yleinen	Näköhäiriöt
Harvinainen	Sarveiskalvon sameus, näköhermon nystyn tulehdus tai turvotus
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Kuulon heikkeneminen, kuulohäiriöt, tinnitus, heitehuimaus
Sydän	
Melko harvinainen	Sydämentykytys
Hyvin harvinainen	Sydämen vajaatoiminta, sydäninsuffiensi
Verisuonisto	
Hyvin harvinainen	Valtimotukokset (esim. sydäninfarkti tai aivohalvaus), hypertensio, vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	

Melko harvinainen	Astma, eosinofiilinen pneumoniitti, keuhkopöhö
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset
Hyvin harvinainen	Fataali maksatulehdus, keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Äkilliset ihottumat, allergiset ihottumat, hikoilu
Melko harvinainen	Hiustenlähtö
Harvinainen	Valoyliherkkyysreaktiot, jotka muistuttavat kroonista ihoporfyriaa tai epidermolysis bullosaa
Hyvin harvinainen	Rakkuloivat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, kyhmyruusu, lääkeihottuma, punajäkälä, märkärakkulainen reaktio, punahukka (SLE), urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	Lihaskipu, lihasheikkous
Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinainen	Interstitiaalinefriitti, nefroottinen oireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta
Hyvin harvinainen	Munuaisnystykuolio, verivirtsaisuus, munuaissairaus
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Naisten hedelmättömyys, kuukautishäiriöt
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Jano, huonovointisuus
Tutkimukset	
Melko harvinainen	Seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuskanava

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

Infektiot

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

Sydän ja verisuonisto

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

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Naprokseenivalmisteiden merkittävän yliannostuksen oireita ovat huimaus, uneliaisuus, keskivälivatsakipu, vatsavaivat, huono ruoansulatus, pahoinvointi, ohimenevät muutokset maksantoimintakokeissa, veren protrombiinipuutos, munuaisten toimintahäiriö, metabolinen asidoosi, hengityskatkos, sekavuustila tai oksentelu. Koska Naproxen Mylan imeytyy nopeasti, naprokseenin varhaisen, suuren pitoisuuden veressä pitäisi olla ennakoitavissa. Muutamilla potilailla on ollut kouristuksia, mutta syy-yhteys naprokseeniin on jäänyt epäselväksi.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Naprokseeni on ei-steroidinen tulehduskipulääke, jolla on kipua ja tulehdusta lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus. Naprokseeni on propionihappojohdannainen. Sen kemiallinen nimi on (+)-6-metoksi-alfa-metyyli-2-naftaleeniasetaattihappo. Lääkkeen tulehdusta lievittävä vaikutus on todettu kliinisissä tutkimuksissa ja eläinkokeissa. Naprokseeni estää prostaglandiinisynteesiä, mutta sen tarkkaa anti-inflammatorista vaikutusmekanismia ei tiedetä.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otettuna naprokseeni imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Lääkkeen ottaminen ruokailun yhteydessä hidastaa imeytymisnopeutta, mutta ei vaikuta imeytyneeseen määrään. Maksimiplasmapitoisuus saavutetaan 2–4 tunnissa ruokailuajankohdasta riippuen. Naprokseenin puoliintumisaika on noin 13 tuntia. Jakautumistilavuus on pieni, noin 0,1 l/kg. Veressä naprokseeni on pääasiassa muuttumattomassa muodossa ja suurelta osin (99 %) sitoutuneena albumiiniin. Naprokseeni metaboloituu maksassa ja erittyy munuaisten kautta. Noin 95 % naprokseenista erittyy virtsaan, pääasiassa muuttumattomana (< 1 %), 6-O-desmetyylinaprokseenina (< 1 %) tai näiden konjugaatteina (66–92 %). Pieniä määriä (< 3 %) erittyy ulosteeseen. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa naprokseenin erittyminen vähenee.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Kun tiineinä oleville rotille annettiin suun kautta naprokseenia annoksilla 2, 10 ja 20 mg/kg vuorokaudessa tiineyden viimeisen kolmanneksen aikana, synnytys vaikeutui. Sama vaikutus on kuvattu myös aspiriinilla ja indometasiinilla.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, povidoni, polysorbaatti 80, natriumtärkkelysglykolaatti, talkki, magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 30, 100 tablettia polypropyleenimuovipurkissa tai polyetyleenimuovipurkissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

9733

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. elokuuta 1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.9.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naproxen Mylan 500 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Naproxen 500 mg.

Hjälpämnen med känd effekt

En Naproxen Mylan 500 mg tablett innehåller 109,6 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, kapselformad tablett, 17 mm lång, 9 mm bred och 5,4 mm tjock. Brytskåra och ”NP” samt ”500” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit (inklusive juvenil reumatoid artrit), artros (osteoarthrosis, arthrosis deformans), icke-artikulär reumatism, posttraumatiska och postoperativa inflammatoriska och smärttillstånd, feber. Ankyloserande spondylit (spondylitis ancylopoetica). Gikt. Dysmenorré utan organisk orsak. Migränförebyggande och anfallsbehandling. Menorragi hos kvinnor som använder spiral. Odontologisk posttraumatisk och postoperativ tandsvullnad, inflammation och smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Reumatiska sjukdomar, feber, inflammations- och smärttillstånd

250 mg morgon och kväll. Dosen kan vid behov ökas till 750–1 000 mg per dag uppdelad på morgon- och kvällsdos. Vissa patienter kan inta 500–1 000 mg en gång per dag.

Gikt

Inledningsvis 750 mg och efter 8 timmar 500 mg, därefter 250 mg var 8:e timme tills smärtan avklingar.

Dysmenorré

250–500 mg vid behov, dock högst 1 250 mg per dag. Behandlingen påbörjas vid första tecken på menstruationsbesvär.

Migrän

250 mg två gånger om dagen i förebyggande syfte, vid anfall 500 mg så snart de första symtomen uppträder, högst 1 250 mg per dag.

Menorragi:

500–1 000 mg per dag i högst sju dygn.

Barn över 5 år (över 38 kg):

Den normala dosen är 10 mg/kg per dag vid behandling av juvenil reumatoid artrit uppdelad på två doser var 12:e timme.

Barn över 50 kg: Vuxendos.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

Svår hjärtsvikt.

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

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

Tredje trimestern av graviditeten.

Barn under 5 år.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Äldre patienter

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

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Adekvat uppföljning och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller medelsvår 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 (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om nuvarande data tyder på att användningen av naproxen (1 000 mg dagligen) kan medföra en lägre sådan risk, kan viss risk inte helt uteslutas.

Patienter med okontrollerad/svårbehandlad blodtryckssjukdom, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med Naproxen efter noggrant övervägande. Liknande övervägande ska utföras innan längre tids behandling påbörjas av patienter med kända riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. blodtryckssjukdom, hyperlipidemi, diabetes och rökning).

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, vilka kan vara fatale, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID och har inträffat oavsett behandlingstid, med eller utan

varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation ökar vid ökade doser av NSAID och är högre hos patienter med anamnes på blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), och hos äldre patienter. Dessa patienter ska börja behandling på lägsta tillgängliga dos. Kombinationsbehandling med skyddande läkemedel, t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare, ska övervägas för dessa patienter, men också för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska meddela samtliga ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen. Patienter ska varnas om andra läkemedel som kan öka risken för ulcus eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia (såsom warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare och trombocythämmande medel (såsom acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Patienter har störst risk att drabbas av denna typ av reaktioner i början av behandlingen. Majoriteten av dessa biverkningar har inträffat under första behandlingsmånaden. Naproxen Mylan ska sättas ut vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

Effekter på njurarna

Fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt, akut interstitiell nefrit, hematuri, proteinuri, papillär nekros och ibland nefrotiskt syndrom har rapporterats i samband med användning av naproxen.

Naproxen ska användas med försiktighet hos patienter med njurdysfunktion eller anamnes av njursjukdom, eftersom det hämmar syntesen av prostaglandiner.

Försiktighet bör även iakttas vid sjukdomar som orsakar en minskning i blodvolym och blodflöde i njurarna. Njurprostoglandiner bidrar till att upprätthålla blodcirkulationen i njurarna.

Hos sådana patienter kan administrering av naproxen orsaka en dosberoende minskning av njurprostoglandinbildningen och påskynda framväxt av njurinsufficiens. Risken för dessa reaktioner är störst hos äldre patienter och patienter som behandlas med diuretika, ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonister samt hos patienter med nedsatt njurfunktion, hypovolemi, hjärtsvikt, leversvikt eller saltutarmning. I allmänhet återställs utgångsläget för njurfunktionen när behandling med naproxen har avslutats. Hos sådana patienter ska naproxen användas med försiktighet, och det är lämpligt att övervaka koncentrationen av serumkreatinin och/eller kreatininclearance samt att se till att patienterna är tillräckligt hydrerade. Möjligheten att minska dosen bör övervägas för att förhindra att för många metaboliter från naproxen ackumuleras.

Naproxen rekommenderas inte till patienter med ett kreatininclearance lägre än 20 ml/min, då en ackumulering av metaboliter från naproxen har observerats hos dem.

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

Hematologiska effekter

Naproxen minskar trombocytaggregationen och förlänger blödningstiden. Denna effekt bör beaktas när blödningstiderna fastställs. Behandling med naproxen bör övervakas noggrant hos patienter med koagulationsstörningar eller som behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen.

Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner kan även förekomma hos patienter utan anamnes på överkänslighet för naproxen eller andra NSAID. Anafylaktiska reaktioner kan även förekomma hos patienter med anamnes på anfall av lokalt hudödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit eller näspolyper. Anafylaktiska reaktioner kan vara fatala.

Risken för bronkospasm ökar hos patienter med anamnes på astma, allergiska symtom eller överkänslighet mot NSAID.

Effekter på levern

Ett eller flera levervärden kan öka. Leveravvikelse kan bero mer på överkänslighet än av en direkt toxisk effekt. Svåra leverreaktioner har rapporterats, inklusive ikterus och hepatit (vissa fall av hepatit har varit fatala). Korsreaktivitet har också observerats.

Steroider

Om steroiddosen minskas eller steroider utsätts helt under behandling med naproxen ska nedtrappning av steroiddosen ske stegvis. Patienten ska övervakas för eventuella biverkningar (bl.a. binjureinsufficiens eller ökade symtom på artrit).

Effekter på ögonen

Studier har inte visat ögonförändringar som kan härledas till administrering av naproxen. I sällsynta fall har allvarliga ögon effekter rapporterats, bl.a. papillit och papillödem samt optikusneurit, hos patienter behandlade med naproxen. Orsakssambandet har inte kunnat fastställas. Patienter som drabbas av synstörningar i samband med naproxenbehandling bör kontakta en ögonläkare.

Artros

NSAID bör inte användas kontinuerligt vid artros.

Fertilitet

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

Förteckning över hjälpämnen

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

Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia: NSAID kan förstärka effekterna av antikoagulantia så som warfarin (se avsnitt 4.4). Naproxen minskar trombocyttaggregationen och förlänger blödningstiden. Detta bör beaktas vid bestämmande av blödningstid.

Trombocytagerationshämmande medel och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

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

Naproxen är i hög grad bundet till albumin i plasma. Därför är interaktioner med andra albuminbundna läkemedel i princip möjliga. Sådana läkemedel inkluderar bl.a. kumarinantikoagulantia, sulfonureider, hydantoiner, acetylsalicylsyra och andra NSAID. Patienter som samtidigt behandlas med fenytoin, sulfonamid eller sulfonureid bör observeras och dosen justeras vid behov.

Naproxen bör ges med försiktighet samtidigt med probenecid eftersom det har rapporterats att om probenecid administreras samtidigt med naproxen förlängs den biologiska halveringstiden för naproxen och dess plasmakoncentration ökar.

Försiktighet ska iakttas även när naproxen ges samtidigt med metotrexat eller litium eftersom naproxen har observerats minska clearance av dessa läkemedel, vilket därmed eventuellt kan öka toxiciteten av dessa läkemedel.

NSAID kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och andra blodtrycksläkemedel. Samtidig administrering av ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister med cyklooxygenashämmare kan medföra nedsatt njurfunktion hos patienter med en anamnes på dålig njurfunktion (t.ex. patienter med vätskebrist och äldre patienter). Detta kan medföra akut njurinsufficiens, som dock vanligen är reversibel. Kombinationen av NSAID och ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister bör användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen.

Naproxen kan påverka tester av 17-ketogena steroider och 5-HIAA i urin och bör tillfälligt utsättas 48 timmar före provtagning.

Interaktioner kan förekomma mellan naproxen och ciklosporin.

Samtidig användning av naproxen och andra NSAID rekommenderas inte eftersom förekomsten av biverkningar kan öka utan att nödvändigtvis ge bättre effekt.

Vissa NSAID har rapporterats motverka den natriuretiska effekten av furosemid.

NSAID kan öka risken för kramper i samband med användning av kinolonantibiotika.

Acetylsalicylsyra: Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen under mer än en dag i följd kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocytaktiviteten. Denna hämning kan kvarstå i upp till flera dagar efter avslutad behandling med naproxen. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller fostrets utveckling negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en förhöjd risk för missfall och för hjärtmissbildningar och gastroschis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare tidigt i graviditeten. Den absoluta risken för hjärtmissbildningar ökade från under 1 % upp till cirka 1,5 %. Risken tros öka med dosen och behandlingsdurationen. I djurstudier har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre-och postimplantationsförluster av äggceller samt ökad fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar (inklusive kardiovaskulära) har dessutom rapporterats i djurstudier

där djur exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av naproxen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om förträngning av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, varav de flesta återhämtade sig efter avslutad behandling. På grund av detta ska naproxen endast användas då det är absolut nödvändigt under den första och andra trimestern av graviditeten. Om naproxen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten, bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och ductus arteriosus förträngning vid exponering för Naproxen Mylan under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Naproxen Mylan ska utsättas om oligohydramnios upptäcks.

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

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig förträngning/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- renal dysfunktion, som kan progrediera till njursvikt och oligohydramnios (se ovan).

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

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

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

Förlossning

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

Amning

Naproxen har detekterats i bröstmjölken hos ammande mödrar vid en koncentration på cirka 1 % av plasmakoncentrationen.

Med hänsyn till de möjliga biverkningarna hos nyfödda rekommenderas inte administrering av naproxen till ammande mödrar.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar orsakade av naproxen påverkar främst det gastrointestinala systemet och centrala nervsystemet och de är oftast dosberoende.

b) Biverkningstabell

Följande biverkningar har rapporterats med användning av NSAID och naproxen.

Nedanstående biverkningar är listade enligt MedDRA-organsystemklass och frekvens.	
Frekvenserna har definierats enligt följande indelning: Mycket vanliga (> 1/10), vanliga ($\geq 1/100 - < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), sällsynta (> 1/10 000 – < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).	
Mag-tarmkanalen	
Mycket vanliga	Halsbränna, dyspepsi, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning
Vanliga	Blödningar, ulceration
Mindre vanliga	Perforering, hematemes, melena, stomatit, försämring av ulcerös kolit och Crohns sjukdom
Mycket sällsynta	Sialadenit, pankreatit
Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Aseptisk meningit, feber (frossa och feber)
Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, eosinofili, leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
Vanliga	Blåmärken, klåda, purpura
Mycket sällsynta	Anafylaktoida reaktioner, angioneurotiskt ödem, svullnad, dyspné
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	Hyperkalemi
Psyksiska störningar	
Vanliga	Sömnlöshet
Mindre vanliga	Depression, onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Vertigo, huvudvärk, yrsel
Mindre vanliga	Oförmåga att koncentrera sig, retrobulbär optikusneurit, kramper, kognitiv dysfunktion
Mycket sällsynta	Sömnighet
Ögon	
Vanliga	Synstörningar
Sällsynta	Grumling av hornhinnan, papillit eller papillödem
Öron och balansorgan	
Vanliga	Hörselnedsättning, hörselstörningar, tinnitus, yrsel
Hjärtat	
Mindre vanliga	Palpitationer
Mycket sällsynta	Hjärtsvikt, hjärtinsufficiens
Blodkär	
Mycket sällsynta	Arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke), hypertension, vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Astma, eosinofil pneumoni, pulmonärt ödem
Lever och galla	
Mindre vanliga	Avvikande värden i leverfunktionstester
Mycket sällsynta	Fatal hepatit, ikterus
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Akuta utslag, allergiska utslag, svettningar
Mindre vanliga	Håravfall
Sällsynta	Fotosensitivetsreaktioner som liknar kronisk kutan porfyri eller epidermolysis bullosa

Mycket sällsynta	Bullösa hudreaktioner inklusive Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, epidermal nekrolys, erythema multiforme, erythema nodosum, läkemedelsutlösa utslag, lichen planus, pustulösa reaktioner, systemisk lupus erythematosus (SLE), urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta	Myalgi, muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, njurinsufficiens
Mycket sällsynta	Renal papillär nekros, hematuri, njursjukdom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Infertilitet hos kvinnor, dysmenorré
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationen	
Mindre vanliga	Törst, sjukdomskänsla
Undersökningar	
Mindre vanliga	Förhöjt serumkreatinin

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Gastrointestinala systemet

Följande biverkningar har rapporterats med NSAID och naproxen:

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

Infektioner och infestationer

Aseptisk meningit har rapporterats (framför allt hos patienter med autoimmun sjukdom, så som systemisk lupus erythematosus, blandad bindvävsjukdom) med symptom så som stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller desorientering.

Kardiovaskulära

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

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

Hud och subkutan vävnad

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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 på signifikant överdosering av naproxen inkluderar yrsel, dåsighet, smärta i epigastriet, obehagskänsla i buken, matsmältningsbesvär, illamående, övergående förändringar i leverfunktionstester, låga nivåer av protrombin i blodet, renal dysfunktion, metabolisk acidosis, apné, förvirring eller kräkningar. Absorptionen av Naproxen Mylan är snabb, därför bör tidiga höga blodkoncentrationer vara förutsägbara. Vissa patienter har upplevt kramper, men orsakssambandet med naproxen har förblivit oklart.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för muskuloskeletala sjukdomar: antiinflammatoriska och antireumatiska medel, ATC-kod: M01AE02

Naproxen är ett icke-steroid antiinflammatoriskt smärtstillande läkemedel med en smärt- och inflammationslindrande och febernedsättande verkan. Naproxen är ett propionsyraderivat. Dess kemiska namn är (+)-6-metoxyl-alfa-metyl-2-naftylättiksyra. Den antiinflammatoriska effekten av läkemedlet har visats i kliniska prövningar och djurstudier. Även om naproxen hämmar prostaglandinsyntes, är den exakta antiinflammatoriska verkningsmekanismen okänd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt intaget av naproxen absorberas snabbt och fullständigt. När läkemedlet intas i samband med födointag minskar absorptionshastigheten men den absorberade mängden påverkas inte. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 2–4 timmar beroende på när föda intogs. Naproxen har en halveringstid på ca 13 timmar. Distributionsvolymen är låg, ca 0,1 l/kg. I blodet finns naproxen främst i oförändrad form och är i hög grad (99 %) bundet till albumin.

Naproxen metaboliseras i levern och utsöndras via njurarna. Cirka 95 % av naproxen utsöndras med urinen, främst i oförändrad form (< 1 %), som 6-O-desmetylnaproxen (< 1 %) eller som deras konjugat (66–92 %). Små mängder (< 3 %) utsöndras även i feces. I svåra fall av njursvikt är utsöndring av naproxen minskad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Vidare påverkade naproxen inte fertiliteten hos råttor i studier där det administrerades oralt i doser om 30 mg/kg/dag till hanar och 20 mg/kg/dag till honor.

Oral administrering av naproxen till dräktiga råttor i doser om 2, 10 och 20 mg/kg/dag under den tredje graviditetstrimestern ledde till svårare förlossning. Dessa effekter har även visats med acetylsalicylsyra och indometacin.

Naproxen har administrerats till flera djurarter. De viktigaste biverkningarna som observerades var

gastrointestinal irritation och ulcus och efterföljande peritonit. Motsvarande upptäckter har rapporterats med andra antiinflammatoriska läkemedel, inklusive acetylsalicylsyra, ibuprofen och indometacin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, majstärkelse, povidon, polysorbat 80, natriumstärkelseglykolat, talk, magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 30, 100 tabletter i en plastburk av polypropylen eller polyetylen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga speciella krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
PB 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9733

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 augusti 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 20 april 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.9.2022