

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nalgesin 220 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nalgesin 220 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu aikuisille ja yli 16-vuotiaille lapsille:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

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

Suurin vuorokausiannos on kolme kalvopäällysteistä tablettia.

Hoidon kesto on 7 päivää. Jos kipu jatkuu tai oireet muuttuvat, on suositeltavaa ottaa yhteyttä lääkäriin.

Iäkkäät potilaat

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Annosta on pienennettävä, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on yli 30 ml/min metaboliittien kertymisen välttämiseksi. Naprokseeninatriumia ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Vaikea sydämen vajaatoiminta.

Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

Aivoverenvuoto tai muu aktiivinen verenvuoto.

Alle 2 vuoden ikäiset lapset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Naprokseeninatrium estää verihutaleiden aggregaatiota ja voi pidentää vuotoaika.

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

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

Läkkäät

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

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

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

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

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

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

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

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten tulehduskipulääkeannosten käyttöön ja pitkäkestoiseen hoitoon voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Vaikkakin nykyisten tietojen perusteella naprokseenin käyttöön (1000 mg/vrk) voi liittyä pienempi riski, sitä ei voida kokonaan sulkea pois. Ei ole riittävästi tietoa matala-annoksisen naprokseenihoidon (600 mg/vrk) vaikutuksista, jotta voitaisiin luotettavasti arvioida mahdolliset riskit veritulppiin.

Ihoreaktiot

Vakavia, joskus jopa kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu hyvin harvoina tapauksina tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaat näyttävät olevan kaikkein alttiimpia tällaisille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheessa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on

ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Naprokseeninatriumin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyyteen viittaavia oireita.

Hedelmällisyyteen liittyvät varoitukset

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

Anafylaktiset (anafylaktoidiset reaktiot)

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella:

Antikoagulantit

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

Asetyylisalisyylihappo

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

Verihitaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t)
Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski yhteiskäytössä tulehduskipulääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit

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

Litium

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

Varoen käytettävät lääkeyhdistelmät:

Muut tulehduskipulääkkeet, COX-2-estäjät mukaan lukien

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

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

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

Tsidovudiini

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

Furosemiidi

Naprokseeninatrium saattaa heikentää furosemidin natriureettista vaikutusta.

Hydantoiinijohdokset tai sulfonyyliureajohdokset

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

Metotreksaatti

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

Probenesidi

Samanaikaisesti annettu probenesidi pidentää naprokseeninatriumin puoliintumisaikaa ja suurentaa plasman naprokseenipitoisuuksia.

Siklosporiini

Yhteiskäyttö siklosporiinin kanssa voi suurentaa munuaisten vajaatoiminnan vaaraa.

Laboratoriokokeet

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

Ruoka

Ruoka voi viivästyttää naprokseeninatriumin imeytymistä.

Alkoholi

Alkoholi voi suurentaa tulehduskipulääkkeistä johtuvaa ruoansulatuskanavan verenvuotojen vaaraa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Eläimillä prostaglandiinisynteesin inhibiittorin annon on osoitettu johtavan pre- ja postimplantaation lisääntyneeseen epäonnistumiseen ja alkio/sikiö kuolleisuuden kasvuun. Lisäksi monien, mukaan lukien kardiovaskulaaristen epämuodostumien esiintyvyyden on raportoitu olleen suurempi eläimillä, joille on annettu prostaglandiinisynteesin inhibiittoria organogeneesin aikana. Naprokseenin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Hoidon aikana toisella raskauskolmanneksella on lisäksi raportoitu ductus arteriosuksen kuroutumista, joista suurin osa korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen. Naprokseeninatriumia ei siksi pidä käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää naprokseeninatriumia yrittäessään tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen tai toisen kolmanneksen aikana, annoksen tulee olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt. Oligohydramnionin ja ductus arteriosuksen kuroutumisen varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun naprokseenille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Naprokseenin käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai ductus arteriosuksen kuroutuminen todetaan.

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana kaikki prostaglandiiniestäjät voivat altistaa sikiön:

- sydän-keuhkohaittavaikutuksille (keuhkoverenpaineen nousu ja valtimotiehyeen ennenaikainen kurouma/sulkeutuminen);
- munuaisten toimintahäiriölle (ks. yllä olevat tiedot);

sekä altistaa äidin ja syntyvän lapsen raskauden lopussa:

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

Yllämainituista seikoista johtuen naprokseeninatrium on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisten tutkimusten tulosten mukaan kaikkien haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus on verrattavissa lumelääkkeeseen pienen kerta-annoksen jälkeen (1 tabletti), suuren kerta-annoksen jälkeen (2 tablettia) sekä toistuvien annosten jälkeen. Päänsärky (4,9 %), pahoinvointi (4,4 %), huimaus (2,0 %), oksentelu (1,8 %) ja ruoansulatusvaivat (1,9 %) ovat yleisimpiä (ilmenee useammin kuin 1 tapaus 100 potilaan joukossa) haittatapahtumia. Vakavia allergisia reaktioita esiintyy hyvin harvoin.

Haittavaikutusluettelo

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

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos				granulosytopenia, trombosytopenia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia	
Immuunijärjestelmä		allergiset reaktiot (mukaan lukien kasvojen turvotus, angioedeema)			
Psyykkiset häiriöt		unihäiriöt agitaatio			
Hermosto	päänsärky huimaus uneliaisuus			meningiitin kaltainen reaktio	
Silmät		näköhäiriöt			
Kuulo ja tasapainoelin		tinnitus kuulohäiriöt			
Sydän				takykardia	

				edeema hypertensio kongestiivinen sydämen vajaatoiminta	
Verisuonisto		mustelmat			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				dyspnea astma	
Ruoansulatus- elimistö	pahoinvointi dyspepsia näristys oksentelu mahakipu ilmavaivat vatsakipu vatsavaivat	ripuli ummetus	peptinen haava ruoansulatuskanavan puhkeama ruoansulatuskanavan verenvuoto hematemeesi meleena haavainen suutulehdus akuutti koliitin paheneminen Crohnin taudin paheneminen	koliitti suutulehdus	gastriti
Maksa ja sappi				keltaisuus maksatulehdus poikkeavat tulokset maksan toimintaa mittaavissa kokeissa	
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma kutina	valoyliherkkyys alopesia vesikellorakkulainen ihottuma, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi		
Munuaiset ja virtsatiet		epänormaali munuaisten toiminta			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		viluväristykset ääreisosien turvotus			

Kuvaus valituista häirtavaikutuksista

Ruoansulatuselimistö

Yleisimmin havaitut häirtavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus hengenvaarallisia - etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ummetusta, vatsavaivoja, vatsakipua, veriulosteita, verioksensuksia, haavaista suutulehdistusta ja koliitin

tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4.) on raportoitu. Harvemmin on todettu gastriittia. Ruoansulatuskanavan verenvuodon riski riippuu annoksesta ja hoidon kestosta.

Sydän

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

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

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Immuunijärjestelmä

Kuten muiden tulehduskipulääkkeiden kohdalla, anafylaktisia tai anafylaktoidisia allergisia oireita voi esiintyä potilailla, jotka ovat tai eivät ole aikaisemmin käyttäneet tähän ryhmään kuuluvia lääkkeitä. Anafylaktisen reaktion tyypilliset oireet ovat: vaikea ja äkillinen hypotensio, sydämenlyöntitiheyden kiihtyminen tai hidastuminen, epätavallinen väsymys tai heikotus, ahdistuneisuus, levottomuus, tajuttomuus, hengitys- tai nielemisvaikeus, kutina, nokkosihottuma angioedeeman kanssa tai ilman, ihon punoitus, pahoinvointi, oksennus, kouristava vatsakipu, ripuli.

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Mahalaukun tyhjennystä ja tavanomaisia supportiivisia hoitoja suositellaan.

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

Pediatriset potilaat

Yliannostuksen oireet ja hoito ovat samanlaiset kuin aikuisilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Naprokseeninatriumilla on tulehdusta, kipua ja kuumetta lievittäviä ominaisuuksia. Naprokseeninatriumin, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, farmakologiset vaikutukset perustuvat pääasiassa prostaglandiinisynteesin estoon. Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin naprokseeninatrium on voimakas ihmisen verihiihtaleaggregaation toisen vaiheen estäjä *in vitro*.

Kliininen teho ja turvallisuus

Naprokseenin turvallisuutta ja tehoa itsehoitolääkkeenä on arvioitu useissa kaksoissokkoutetuissa, satunnaistetuissa lumelääkekontrolloiduissa vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa useilla kipumalleilla (mukaan lukien hampaanpoisto, leikkauksen jälkeinen kipu, dysmenorrea, lihaskipu ja nivelrikon aiheuttama nivelkipu). Tehokas analgesia ja merkittävä kivun lievitys osoitettiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, ja ne olivat parempia kuin lumelääkkeellä ja verrannollisia ibuprofeenin ja asetaminofeenin (parasetamolin) kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisten parametrien oletetaan olevan samanlaiset kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisuustutkimusten tuloksissa naprokseeninatriumin toksisuus oli melko alhainen: haittavaikutukset kohdistuivat lähinnä ruoansulatuskanavaan. Suun kautta annon jälkeen LD50 oli noin 0,5 g/kg rotilla ja yli 1,0 g/kg hiirillä, hamstereilla ja koirilla. Toksikologisuustutkimukset osoittivat, että hiiret, kanit, apinat ja siat sietävät toistuvia naprokseeninatriumin annoksia hyvin; toksisuus on huomattavampaa rotilla ja etenkin koirilla. Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden toistuvassa annostelussa, haittavaikutuksia ilmenee useimmiten ruoansulatuskanavassa ja munuaisissa. Merkittäviä vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole todettu, mutta on olemassa jonkin verran näyttöä siitä, että syklo-oksigenaasia/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattavat heikentää naisten hedelmällisyyttä ovulaation kohdistuvan vaikutuksen kautta. Tämä hedelmällisyyttä heikentävä vaikutus korjaantuu kuitenkin lääkeshoidon keskeyttämisen myötä. Sikiötoksisuutta tai teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Jos naprokseeninatriumia kuitenkin käytetään raskauden loppuvaiheessa, raskaus pitkittyy ja synnytys viivästyy. On myös osoitettu, että naprokseeninatrium voi vaikuttaa haitallisesti sikiön sydän- ja verisuonijärjestelmään (ductus arteriosuksen ennenaikainen sulkeutuminen, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, pulmonaalinen hypertensio). Naprokseeninatriumilla ei ole todettu mutageenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia. Naprokseeninatrium läpäisee istukan ja kulkeutuu rintamaitoon. Non-kliniisissä tutkimuksissa vaikutuksia todettiin vain altistuksilla, jotka ylittävät ihmisen maksimaalisen altistuksen suuresti, joten tällä ei juuri ole merkitystä kliinisessä käytössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

Povidoni K30

Selluloosa, mikrokiteinen

Talkki

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 8000

Indigokarmiini (E132)

Kaliumalumiinisilikaatti (E555)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 30751

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.8.2013

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 10.5.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.4.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nalgesin 220 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 220 mg naproxennatrium, motsvarande 200 mg naproxen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

De filmdragerade tabletterna är ovala, något bikonvexa, ljusa gråblåa tabletter med metallglans, tablettens tjocklek: 4,2 mm – 4,6 mm och längd: 13,5 mm – 13,8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nalgesin 220 mg filmdragerade tabletter är indicerade till vuxna och barn över 16 år för:

- kortvarig symtomatisk behandling av mild till medelsvår smärta (såsom huvudvärk, tandvärk, menstruationssmärter, ledvärk, muskelsmärter).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna och barn över 16 år med en kroppsvikt över 50 kg

Den rekommenderade dosen för vuxna och barn över 16 år med en kroppsvikt över 50 kg är 1 filmdragerad tablett var 8:e till 12:e timme.

Alternativt kan två tabletter tas som initialdos, följt av ytterligare en tablett efter 8-12 timmar, om nödvändigt.

Den maximala dosen är 3 filmdragerade tabletter per dag.

Behandlingstiden är 7 dagar. Om smärtan kvarstår, samt om symtomen ändras, rekommenderas kontakt med läkare.

Äldre

Den maximala dosen för äldre patienter är 2 tabletter per dag, tagna som två singeldoser.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet till äldre patienter på grund av risk för överdosering (se avsnitt 4.4). Lägsta möjliga dos ska användas under kortast möjliga tid då äldre personer är mer benägna att drabbas av biverkningar.

Nedsatt njurfunktion

Den maximala dosen för patienter med nedsatt njurfunktion är 2 filmdragerade tabletter per dag, tagna som två singeldoser.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4). För patienter med kreatininclearance över 30 ml/min krävs en dosreduktion för att undvika ackumulering av metaboliter. Naproxennatrium rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance under 30 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Den maximala dosen för patienter med nedsatt leverfunktion är 2 filmdragerade tabletter per dag, tagna som två singeldoser.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). För dessa patienter krävs en dosreduktion på grund av risk för överdosering. Naproxennatrium rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Doseringen för barn över 16 år med en kroppsvikt över 50 kg är samma som för vuxna.

Nalgesin ska inte användas av barn under 16 år eftersom kroppsviktsbaserad dosering inte är möjlig.

Säkerhet och effektivitet för Nalgesin hos barn under 2 år har inte fastställts.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela med tillräcklig mängd vätska i samband med- eller efter måltid. Patienter med känslig mage rekommenderas att ta tabletterna i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

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

Tidigare bronkospasm, astma, näspolyper, rinit, urtikaria, anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner vid intag av acetylsalicylsyra eller andra andra icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-läkemedel).

Aktivt, eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera distinkta episoder av påvisad ulceration eller blödning).

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

Gravt nedsatt leverfunktion.

Gravt nedsatt njurfunktion.

Svår hjärtsvikt.

Sista trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).

Cerebrovaskulära blödningar eller andra aktiva blödningar.

Barn under 2 år.

4.4 Varningar och försiktighet

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 samt gastrointestina och kardiovaskulära risker nedan).

Samtidig användning av Nalgesin och NSAID-läkemedel, inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2, ska undvikas.

Naproxennatrium hämmar trombycoytaggregationen och kan förlänga blödningstiden. Patienter med koagulationsrubbningar eller som får läkemedelsbehandling som interfererar med hemostasen bör observeras noggrant under behandling med Nalgesin.

Lever- och njurvården bör övervakas noggrant under behandling med Nalgesin, särskilt hos äldre, hos patienter med kronisk kongestiv hjärtsvikt eller kronisk njursvikt och hos patienter som behandlas med diuretika.

Äldre

Äldre har en ökad frekvens av biverkningar från NSAID-läkemedel, framförallt gastrointestinal blödning och perforering, vilka kan vara fatala (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation

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

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

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

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

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

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Försiktighet (diskussion med läkare eller apotekspersonal) krävs innan behandling initieras för patienter med hypertension och/eller hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID-läkemedel (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om data tyder på att användningen av naproxen (1000 mg dagligen) kan medföra en lägre sådan risk, kan viss risk inte helt uteslutas. Det finns inte tillräckliga data om effekterna av lågdos naproxen 600 mg/dag för att dra säkra slutsatser om möjliga trombotiska risker.

Hudreaktioner

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

Försiktighetsåtgärder relaterade till fertilitet

Det finns vissa evidens som tyder på att läkemedel som hämmar cyklooxygenas- eller prostaglandinsyntesen kan minska fertiliteten hos kvinnor genom att påverka ägglossningen. Detta är reversibelt vid utsättande av behandlingen.

Anafylaktiska reaktioner

Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktoida) kan förekomma hos patienter både med och utan anamnes på överkänslighet eller exponering för acetylsalicylsyra, andra NSAID-läkemedel eller läkemedel som innehåller naproxennatrium.

De kan även förekomma hos patienter med anamnes på angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit, näspolyper, allergisk sjukdom, kronisk respiratorisk sjukdom eller känslighet mot acetylsalicylsyra. Detta gäller även patienter med diagnostiserad allergi (som manifesteras bland annat genom hudreaktioner, klåda eller utslag) mot naproxennatrium eller andra NSAID-läkemedel. Anafylaktoida reaktioner, inklusive anafylaxi, kan vara dödliga.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3). Vid kronisk alkoholbetingad leversjukdom och troligen även vid andra former av cirros minskar den totala plasmakoncentrationen av naproxennatrium medan plasmakoncentrationen av obundet naproxennatrium ökar. Administrering av de lägsta effektiva doserna rekommenderas.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom naproxennatrium och dess metaboliter i stor utsträckning elimineras genom utsöndring i urinen via glomerulär filtration, ska naproxennatrium ges med stor försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska kreatininclearance fastställas och monitoreras under behandlingen. Behandling med naproxennatrium rekommenderas inte om patienten har ett kreatininclearance under 30 ml/min (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Nalgesin ska inte användas av barn under 16 år eftersom kroppsvikt-baserad dosering inte är möjlig.

Hjälpämnen

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

Följande kombinationer rekommenderas inte:

Antikoagulantia

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

Acetylsalicylsyra

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

Trombocytageragationshämmande medel selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

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

Kortikosteroider

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

Litium

Plasmakoncentrationerna av litium kan öka vid samtidig administrering av litium och naproxennatrium. Vid samtidigt användning ska plasmakoncentrationerna av litium monitoreras och dosen justeras.

Följande kombinationer kräver särskild försiktighet:

Andra NSAID-läkemedel inklusive COX-2 hämmare

Samtidig användning av två eller fler NSAID-läkemedel ökar risken för gastrointestinala skador (se avsnitt 4.4).

Diuretika, ACE-hämmare och Angiotensin II-antagonister

NSAID-läkemedel kan minska effekten av diuretika och andra hypertensiva läkemedel. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion), kan samtidig administrering av ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister samt läkemedel som hämmar cyklooxygenas resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen, inklusive möjlig akut njursvikt, vilken vanligen är reversibel. Dessa interaktioner ska tas i beaktande vid behandling av patienter som tar naproxennatrium samtidigt som ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister. Kombinationen ska därför ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienter ska vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet efter behandlingen.

Zidovudin

In vitro-studier har visat att samtidig administrering av naproxennatrium och zidovudin ökar plasmakoncentrationerna av zidovudin och kan öka hematologisk toxicitet.

Furosemid

Naproxennatrium kan minska den natriuretiska effekten av furosemid.

Hydantoinderivat eller sulfonylureaderivat

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

Metotrexat

Naproxennatrium minskar den tubulära sekretionen av metotrexat, därför kan metotrexatotoxicitet förstärkas vid samtidig administrering.

Probenecid

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

Ciklosporin

Samtidig användning av ciklosporin och naproxennatrium kan leda till ökad risk för nedsatt njurfunktion.

Laboratorietester

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

Mat

Föda kan förlänga absorptionen av naproxennatrium.

Alkohol

Alkohol kan öka risken för NSAID-associerad gastrointestinal blödning.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryots/fostrets utveckling negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en förhöjd risk för missfall och för hjärtmissbildningar och gastroschis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare tidigt i graviditeten. Den absoluta risken för hjärtmissbildningar ökade från under 1 % upp till cirka 1,5 %. Risken tros öka med dosen och behandlingsdurationen.

Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära sådana, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under organogenesen. 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. Det har även förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, detta upphörde i de flesta fall efter avbruten behandling. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska natriumnaproxen därför användas endast då det är absolut nödvändigt. Om natriumnaproxen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av ductus arteriosus vid exponering för naproxen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Naproxen ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

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

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension);
- renal dysfunktion (se ovan);

moder och nyfödd, vid graviditetens slut för:

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

Till följd av detta är naproxennatrium kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Naproxennatrium passerar över i modersmjölk. Nalgesin ska därför inte användas av ammande mödrar

Fertilitet

Det finns tecken som tyder på att cyklooxygenas-/prostaglandinsynteshämmare minskar fertilitet hos kvinnor via en effekt på ovulation som är reversibel efter utsättning av behandlingen

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nalgesin har normalt ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Biverkningar som yrsel, dåsighet, trötthet och synstörningar kan uppkomma efter administrering av NSAID-läkemedel. Om patienten påverkas ska han/hon inte köra eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Data från kliniska studier visar att den totala förekomsten av alla biverkningar av naproxennatrium vid en låg singeldos på 1 tablett, en hög singeldos på 2 tabletter samt multipeldoser, är jämförbara med placebo. Huvudvärk (4,9 %), illamående (4,4 %), yrsel (2,0 %), kräkningar (1,8 %) och dyspepsi (1,9 %) är bland de vanligaste (förekommer i fler än 1 fall per 100 patienter) rapporterade biverkningarna. Allvarliga allergiska reaktioner förekommer mycket sällsynt.

Biverkningstabell

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Granulocytopeni trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi	
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (inklusive ansiktsödem, angioödem)			
Psykiska störningar		Sömnstörningar, irritabilitet			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, dåsigheit			Meningitliknande reaktioner	
Ögon		Synstörningar			
Öron och balansorgan		Tinnitus, hörselnedsättningar			
Hjärtat				Takykardi, ödem, hypertoni, kongestiv hjärtsvikt	
Blodkärl		Blåmärken			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Dyspné, astma	
Magtarmkanalen	Illamående, dyspepsia, halsbränna, gastralgi, uppblåsthet, buksmärta, obehag i magtrakten	Diarré, förstoppning	Gastrointestinala sår, gastrointestinal perforering, gastrointestinal blödning, hematemes, melena, ulcerös stomatit, förvärrad akut kolit, förvärrad	Kolit, stomatit	Gastrit

			Crohn's sjukdom		
Lever och gallvägar				Gulsot, hepatit, avvikande värden i leverfunktionstester	
Hud och subkutan vävnad		Utslag, klåda	Fotosensitivitet, alopeci, bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys		
Njurar och urinvägar		Onormal njurfunktion			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Rysningar, perifert ödem			

Beskrivning av utvalda biverkningar

Gastrointestinala systemet

De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala. Peptiskt sår, perforation eller gastrointestinala blödningar, ibland fatala, kan förekomma, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, magvärk, obehag i magtrakten, melaena, hematemes, ulcerativ stomatit och försämring av kolit och Crohns sjukdom har rapporterats (se avsnitt 4.4). Gastrit har observerats mindre frekvent. Risken för gastrointestinal blödning är beroende av dosen och behandlingstiden.

Kardiovaskulära systemet

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

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av NSAID-läkemedel (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

Bullösa reaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats med mycket sällsynt frekvens.

Immunsystemet

Liksom för andra NSAID-läkemedel kan allergiska reaktioner av anafylaktisk eller anafylaktoid karaktär förekomma hos patienter med eller utan tidigare exponering för denna klass av läkemedel. De typiska symtomen på en anafylaktisk reaktion inkluderar: allvarlig och plötsligt insättande hypotoni, snabbare eller långsammare hjärtslag, onormal trötthet eller svaghet, ångest, agitation, medvetlöshet, svårt att andas eller svälja, klåda, urtikaria med eller utan angioödem, hudrodnad, illamående, kräkningar, krampliknande buksmärtor, diarré.

Pediatrisk population

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad av biverkningar hos barn förväntas vara samma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Efter oavsiktligt eller avsiktligt intag av stora mängder naproxennatrium kan buksmärtor, illamående, kräkningar, yrsel, tinnitus, irritabilitet, medvetanderubbningar, andningsstörningar, kramper och njursvikt uppstå.

Behandling

Tömning av magen och normala stödåtgärder rekommenderas.

Snabb administrering (inom en timme efter intag) av en adekvat mängd aktivt kol kan minska absorptionen av läkemedlet.

Pediatrik population

Symtom på överdosering och behandling är densamma som hos vuxna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Naproxennatrium är ett icke-steroid antiinflammatoriskt medel. Den huvudsakliga verkningsmekanismen är hämning av cyklooxygenas, ett enzym som bidrar till bildandet av prostaglandiner. Som en konsekvens av detta minskar prostaglandinnivåerna i olika kroppsvätskor och vävnader.

Farmakodynamisk effekt

Naproxennatrium har antiinflammatoriska, analgetiska och antipyretiska egenskaper. De flesta av de farmakologiska effekterna av naproxennatrium, liksom med andra NSAID-läkemedel, antas vara ett resultat antingen direkt eller indirekt av hämning av prostaglandinsyntesen (PG). Liksom andra NSAID-läkemedel är naproxennatrium en potent hämmare av den sekundära fasen av human trombocytaggregation *in vitro*.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effektiviteten av naproxen i en OTC-miljö har utvärderats i flera dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade, jämförande kliniska studier som använder olika smärtmodeller inklusive tandextraktion, smärta efter operation, dysmenorré, muskelsmärta och ledvärk vid artros. I alla kliniska studier påvisades effektiv analgesi och signifikant smärtlindring, vilket var överlägset placebo och jämförbart med ibuprofen och paracetamol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering hydrolyseras naproxennatrium i magsaften. Mikropartiklar av naproxen frigörs och löses sedan snabbt upp i tunntarmen. Detta resulterar i en snabbare och mer fullständig

absorption av naproxen; följaktligen uppnås analgetiskt effektiva plasmanivåer snabbt. Den maximala plasmakoncentrationen av naproxen uppnås cirka 1 timme efter intag.

Trots att intag av föda sänker absorptions hastigheten, minskas inte den absorberade mängden. På grund av lång halveringstid varar den analgetiska effekten i upp till 12 timmar. Steady-state uppnås efter upp till 5 doser, d.v.s. inom 2 till 3 dagar.

Distribution

Vid vanlig dosering varierar plasmakoncentrationerna av naproxen mellan 23 mg/l och 29 mg/l.

Vid koncentrationer på upp till 50 mg/l är 99 % av naproxen bundet till plasmaproteiner. Vid högre koncentrationer ökar den obundna andelen av den aktiva substansen.

Metabolism

Cirka 70 % av naproxen utsöndras ometaboliserat och 60 % bundet till glukuronsyra eller andra konjugat. De återstående 30 % av naproxen metaboliseras till den farmakologiskt inaktiva metaboliten 6-desmetylnaproxen.

Eliminering

Cirka 95 % av naproxen utsöndras med urinen och 5 % i feces.

Den biologiska halveringstiden för naproxen är 12 till 15 timmar och är inte beroende av doseringen och plasmanivåerna av naproxen. Kreatininclearance beror på plasmanivåerna av naproxen, troligen på grund av ökad obunden del av den aktiva substansen vid högre plasmanivåer.

Linjäritet/icke-linjäritet

Naproxennivåerna i plasma ökar proportionellt mot storleken på doser upp till 500 mg. Vid större doser är de mindre proportionella; på grund av mättningen av plasmaproteinbindningen av naproxen, ökar även kreatininclearance.

Nedsatt njurfunktion

Utsöndringen av naproxen minskar vid svår njursjukdom, men en betydande ackumulering har inte observerats vid terapeutiska doser.

Nedsatt leverfunktion

Den obundna plasmakoncentrationen av naproxen ökar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre

Den obundna plasmakoncentrationen av naproxen ökar även om den totala plasmakoncentrationen är oförändrad.

Pediatrik population

Farmakokinetiska parametrar förväntas vara desamma som hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultaten av toxikologiska studier avslöjade en relativt låg toxicitet för naproxennatrium: biverkningar uppkommer oftast i mag-tarmkanalen. Efter oral administrering vad LD50-värdena cirka 0,5 g/kg kroppsvikt hos råttor och mer än 1,0 g/kg kroppsvikt hos möss, hamstrar och hundar.

Toxikologiska studier visade att möss, kaniner, apor och grisar tolererar upprepade doser av naproxennatrium väl; toxicitet är mer påtaglig hos råttor och särskilt hos hundar. Liksom vid upprepad administrering av andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, uppträder biverkningar oftast i mag-tarmkanalen och njurarna.

Inga signifikanta effekter har observerats på fertiliteten, det finns dock vissa bevis för att läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen kan orsaka minskad kvinnlig fertilitet genom att påverka ägglossningen; detta är reversibelt vid utsättande av behandlingen. Inga embryotoxiska och teratogena effekter har observerats. Trots detta förlängs dräktighetstiden och förlösningen försenas om naproxennatrium ges under sen dräktighet. Det har också fastställts att naproxennatrium kan ge oönskade effekter på fostrets kardiovaskulära system (för tidig stängning av ductus arteriosus,

kongestiv hjärtsvikt, pulmonell hypertoni). Inga mutagena eller cancerframkallande effekter av naproxennatrium har påvisats.

Naproxennatrium passerar placentan och distribueras i modersmjölken.

Effekter i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala humana exponeringen, vilket tyder på en liten relevans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Povidon K30

Mikrokristallin cellulosa

Talk

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 8000

Indigokarmin (E132)

Kaliumaluminumsilikat (E555)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (Al-folie, PVC-folie): 10, 20 eller 30 filmdragerade tabletter i en ask.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 30751

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.8.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 10.5.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.4.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.