

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naproxen Orion 250 mg tabletit
Naproxen Orion 500 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg: Yksi tabletti sisältää 250 mg naprokseenia.
500 mg: Yksi tabletti sisältää 500 mg naprokseenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

250 mg Yksi Naproxen Orion 250 mg tabletti sisältää 60,83 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).
500 mg: Yksi Naproxen Orion 500 mg tabletti sisältää 121,66 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Naproxen Orion 250 mg tabletit:

Keltainen, laikukas, kaksoiskupera, viistoreunainen, pyöreä (halkaisija 10,5 mm), päällystämätön tabletti, jossa jakourteen toisella puolella merkintä ”T” ja toisella puolella ”18”. Tabletin toinen puoli on merkitsemätön.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Naproxen Orion 500 mg tabletit:

Keltainen, laikukas, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, päällystämätön tabletti, jossa jakourteen toisella puolella merkintä ”T” ja toisella puolella ”20”. Tabletin toinen puoli on merkitsemätön. Koko 18,5 mm x 8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

Nivelreuma, nivelrikko, selkärankareuma, akuutti kihti, akuutit tuki- ja liikuntaelinten sairaudet ja kuukautiskivut.

Lapset:

Juveniili idiopaattinen artriitti.

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

Nivelreuma, nivelrikko ja selkärankareuma

500–1000 mg jaettuna kahteen osa-annokseen, jotka otetaan 12 tunnin välein tai vaihtoehtoisesti kerran vuorokaudessa yhdellä kertaa. Seuraavissa tapauksissa suositellaan 750–1 000 mg:n latausannosta akuuttiin vaiheeseen:

- a. Potilailla, joilla on vaikeaa kipua yöaikaan tai aamujäykkyyttä
- b. Potilailla, jotka siirtyvät suurella annoksella annetun toisen antireumaattisen valmisteeseen käytöstä Naproxen Orion -valmisteeseen käyttöön
- c. Nivelrikkopotilailla, joilla kipu on hallitseva oire.

Akuutti kihti

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

Akuutit tuki- ja liikuntaelinten sairaudet ja kuukautiskivut

Aloitusannos on 500 mg, jonka jälkeen 250 mg 6–8 tunnin välein tarpeen mukaan. Enimmäisannos on 1 250 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Tutkimukset osoittavat, että vaikka naprokseenin kokonaispitoisuus plasmassa ei muutu, plasman vapaan naprokseenin pitoisuus on iäkkäillä kohonnut. Tämän havainnon vaikutusta naprokseenin annosteluun ei tunneta. Kuten muidenkin lääkkeiden kohdalla, iäkkäille potilaille suositellaan käytettäväksi pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan, koska iäkkäät potilaat voivat saada haittavaikutuksia muita potilaita herkemmin. Potilaita pitää tarkkailla säännöllisesti ruoansulatuskanavan verenvuotojen takia tulehduskipulääkehoidon ajan. Iäkkäillä potilailla naprokseenin eliminaatio on hitaampaa, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat (yli 5-vuotiaat, > 25 kg)

Juveniilin idiopaattisen artriitin hoitoon: 10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen, jotka otetaan 12 tunnin välein. Naprokseenia ei suositella käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille mihinkään muuhun indikaatioon.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, pitäisi harkita pienempää annosta. Naprokseeni on vasta-aiheista potilaille, joilla lähtötason kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, koska naprokseenin metaboliittien kumuloitumista on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta sekä dialyysipotilailla (ks. kohta 4.3).

Hoitoa pitää tarkastella säännöllisesti ja hoito pitää lopettaa, jos ei havaita hyötyä tai jos esiintyy intoleranssia.

Antotapa

Suun kautta. Otetaan mieluusti ruoan kanssa tai ruokailun jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Aktiivinen tai aiemmin sairastettu maha- tai pohjukaissuolihaava tai aktiivinen ruoansulatuskanavan verenvuoto (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodia tai todettu ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto). Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, naprokseeninatriumille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Koska ristiyliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia, naprokseenia ei pidä antaa potilaille, joille asetyylisalisyylihappo tai muu tulehduskipulääke on aiheuttanut astmaa, nuhaa, nenäpolyppeja tai urtikariaa. Nämä reaktiot saattavat johtaa kuolemaan ja näillä potilailla on raportoitu vaikeita anafylaktistyyppisiä reaktioita naprokseenille.

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

- Vaikea sydämen vajaatoiminta.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutukset voidaan minimoida käyttämällä pienintä mahdollista tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan, joka tarvitaan oireiden lievitykseen (ks. kohta 4.2 sekä ruoansulatuskanavaan ja sydämeen ja verisuonistoon liittyvät riskit jäljempänä). Jos potilaalla on jokin ruoansulatuskanavan häiriö anamneesissa tai jokin hyytymishäiriö tai potilas käyttää tulehduskipulääkkeitä pitkäaikaisesti, naprokseenia on käytettävä vain tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa.

Bronkospasmien mahdollisuus lisääntyy, jos potilailla on tai on joskus ollut keuhkoastma tai allergisia oireita tai yliherkkyyttä asetyylisalisyylihapolle.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden kohdalla, 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 tämän lääkkeen, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, kohdalla. Ristireaktioita on todettu.

SLE ja sekamuotoinen sidekudossairaus

Systeeminen lupus erythematosus ja sekamuotoinen sidekudossairaus lisäävät aseptisen meningiitin riskiä (ks. kohta 4.8).

Naprokseeni vähentää trombosyyttiaggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa.

Antikoagulaatiovalmisteita käyttäviä potilaita on seurattava huolellisesti naprokseenin käytön ajan.

Potilailla, jotka käyttävät naprokseenin lisäksi kumariinijohdoksia tai hepariinia, on suurentunut verenvuotoriski. Tässä tapauksessa hoidon hyötyjä ja riskejä on punnittava huolellisesti. Naprokseenin ja suuriannoksisen hepariinin (tai hepariinijohdosten) samanaikaista käyttöä ei missään tapauksessa suositella.

Potilailla, jotka käyttävät prostaglandiinisyntetaasin estäjiä, voi esiintyä vaikeita ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia. Ruoansulatuskanavan haavaumien tai verenvuotojen riski suurenee naprokseeniannoksen ja käytön keston myötä. Riski ei ole rajoittunut spesifiseen potilaspopulaatioon, mutta iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla siedettävyyks on ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen osalta heikompi kuin muilla. Suurin osa kuolemaan johtaneista ruoansulatuskanavan haitoista, joiden katsottiin liittyvän prostaglandiinisyntetaasin estoon, tapahtui tässä populaatiossa.

Anafylaktiset reaktiot

Yliherkkyyksireaktioita voi esiintyä alttiilla potilailla.

Anafylaksia (anafylaktistyyppisiä reaktioita) voi esiintyä riippumatta siitä, onko potilaalla anamneesissa yliherkkyyttä, myös potilailla, jotka eivät ole aiemmin altistuneet asetyylisalisyylihapolle, naprokseenille tai naprokseeninatriumille tai muille tulehduskipulääkkeille. Niitä voi esiintyä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeema, bronkospastista reaktiiviteettia (esim. astma), nuha tai anamneesissa nenäpolyppejä. Kuten anafylaksi, myös anafylaktistyyppiset reaktiot voivat johtaa kuolemaan.

Joillakin potilailla on ilmoitettu lievää ääreisosien turvotusta.

Natriumretentiota ei ole ilmoitettu metaboliatutkimuksissa, mutta ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että joillakin potilailla, joilla on (oletettavasti) sydäntoiminnan poikkeavuutta, tämän haittavaikutuksen riski on suurentunut.

Munuaisiin kohdistuvat vaikutukset

Naprokseenivalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toiminnan heikentymistä,

munuaisten vajaatoimintaa, akuuttia interstitiaalinefriittä, verivirtsaisuutta, valkuaisvirtsaisuutta, munuaisnystykuoliota ja silloin tällöin nefroottista oireyhtymää.

Munuaisten vajaatoimintapotilailla naprokseenia on käytettävä erittäin suurta varovaisuutta noudattaen, etenkin jos on kyse pitkäaikaishoidosta. Myös riittävästä diureesista on huolehdittava.

Jos munuaisperfuusio on heikentynyt, on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa ennen naprokseenihoitoa ja sen aikana. Vaikea munuaisten vajaatoiminta on vasta-aihe, ks. kohta 4.3.

Vähentyneeseen prostaglandiinien tuotantoon liittyvä munuaisten vajaatoiminta Tulehduskipulääkkeen anto saattaa vähentää prostaglandiinien muodostumista annosriippuvaisesti ja jouduttaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Suurin riski on potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, joilla on sydämen vajaatoiminta tai maksan toimintahäiriö, diureetteja, ACE:n estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia käyttävillä potilailla sekä iäkkäillä potilailla. Näiden potilaiden munuaistoimintaa pitää seurata (ks. myös kohta 4.3).

Käyttö potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta

Varovaisuus on myös tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Varovaisuus on suositeltavaa, jos suuriannoksista naprokseenia annetaan iäkkäille potilaille, sillä on viitteitä siitä, että proteiineihin sitoutumattoman naprokseenin määrä on näillä potilailla suurentunut. Naprokseenin käyttö ei ole turvallista kirroosipotilaille, koska riski ruoansulatuskanavan haavaumille ja munuaisten toimintahäiriölle on suurentunut.

Naprokseeni vaikuttaa anti-inflammatorisesti, analgeettisesti ja kuumetta laskevasti, joten tietyt infektio-oireet saattavat peittyä.

Silmiin kohdistuvat vaikutukset

Harvinaisissa tapauksissa tulehduskipulääkkeiden (myös naprokseenin) käyttäjillä on ilmoitettu silmäpoikkeavuuksia, mm. näköhermon nystyn tulehdusta ja turvotusta sekä silmämunantakaista näköhermotulehdusta (ks. kohta 4.8), vaikkakaan syy-yhteyttä ei ole voitu varmistaa. Potilaiden, joilla on näköhäiriöitä naprokseenihoidon aikana, on käytävä silmätutkimuksessa.

Jos iho herkistyy tai jos potilaalle ilmaantuu rakkuloita tai muita pseudoporfyriaan viittaavia oireita, hoito on lopetettava ja potilasta seurattava huolellisesti.

Kun kortikosteroidihoito korvataan naprokseenilla osittain tai kokonaan, tavanomaisia kortikosteroidihoidon lopettamisen yhteydessä harkittavia varotoimia on noudatettava.

Naprokseenia ei suositella alle 5-vuotiaille potilaille, joiden paino on alle 25 kg.

Vaikutukset sydämeen, verisuonistoon ja aivoverenkiertoon

Potilaita, joilla on anamneesissa hypertensio ja/tai lievä tai keskivaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, on seurattava tarkoin ja neuvottava, sillä tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu nesteretentiota ja turvotusta.

Kliinisten tutkimusten tulokset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttö (etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaiskäytössä) voi olla yhteydessä lievästi suurentuneeseen valtimotromboosirisktiin (esim. sydäninfarktin tai aivohalvauksen riski). Epidemiologisten tutkimusten perusteella pieniannoksinen naprokseeni (1 000 mg/vrk) voi olla yhteydessä pienempään riskiin, mutta jonkinasteista riskiä ei voida sulkea pois.

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

Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on anamneesissa hypertensiota ja/tai sydämen vajaatoimintaa, sillä tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu nesteretentiota ja turvotusta.

Yhteiskäyttö muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa

Naprokseenin ja muiden tulehduskipulääkkeiden (myös selektiivisten COX-2:n estäjien) samanaikaista käyttöä on vältettävä tulehduskipulääkkeisiin liittyvien vakavien haittavaikutusten kumulatiivisen riskin vuoksi.

Iäkkäät potilaat: Iäkkäillä potilailla esiintyy yleisemmin tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia, etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatioita, jotka saattavat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot: Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia ja perforaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan. Niitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana riippumatta siitä, onko potilaalla ennako-oireita tai onko hänellä aiemmin ollut vaikeita ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski suurenee annosten myötä tai jos potilaalla on anamneesissa haavauma, etenkin, jos haavauman komplikaationa on esiintynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näillä potilailla hoito on aloitettava pienimmällä saatavana olevalla annostuksella, ja heidän kohdallaan on harkittava suojaavien valmisteiden (esim. misoprostolin tai protonipumpun estäjien) liittämistä hoitoon. Sama koskee myös potilaita, jotka tarvitsevat samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappohoitoa tai jotakin muuta lääkevalmistetta, joka todennäköisesti suurentaa ruoansulatuskanavan haittojen riskiä (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on anamneesissa ruoansulatuskanavan toksisuutta, hänen on ilmoitettava lääkärille kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta). Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita ja hoidon alkuvaiheita. Varovaisuus on tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti jotakin lääkitystä, joka voi suurentaa haavauma- tai verenvuotoriskiä, esimerkiksi suun kautta otettavia kortikosteroideja, antikoagulantteja (esim. varfariini), selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai trombosyyttiaggregaatiota estäviä lääkkeitä (esim. asetyylisalisyylihapo) (ks. kohta 4.5).

Jos naprokseenihoitoa käyttävälle potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan verenvuoto tai haavauma, hoito on lopetettava.

Tulehduskipulääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa jokin ruoansulatuskanavan sairaus (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti), sillä hoito voi pahentaa näitä sairauksia (ks. kohta 4.8).

Ihoreaktiot

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvoin vaikeita, joskus kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, mm. eksfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttää olevan suurin hoidon alkuvaiheissa: valtaosassa tapauksista reaktio alkoi ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Naprokseenihoito tulee lopettaa heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyyden merkkejä.

Raskauteen liittyvät varotoimenpiteet

Naprokseenihoito voi heikentää naisten hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät raskautta. Jos raskauden alkamisessa on vaikeuksia tai jos nainen on hedelmällisyystutkimuksissa, naprokseenihoidon lopettamista on harkittava.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vaikeita ihon ja pehmytkudosten infektiokomplikaatioita.

Tulehduskipulääkkeiden mahdollista osuutta näiden infektioiden pahenemiseen ei toistaiseksi pystytä sulkemaan pois. Tästä syystä naprokseenihoitoa suositellaan vältettävän vesirokkopotilailla.

Minkä tahansa kipulääkkeen pitkäaikainen käyttö päänsäryn hoitoon voi pahentaa päänsärkyä. Jos näin tapahtuu tai epäillään tapahtuneen, on käännettävä lääkärin puoleen ja lopetettava hoito. Jos potilaalla on päänsärky usein tai päivittäin päänsärkylääkkeiden säännöllisestä käytöstä huolimatta (tai sen seurauksena), liiallisesta lääkityksestä johtuva päänsärky on huomioitava diagnostiikassa.

Naproxen Orion sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Naproxen Orion sisältää natriumia

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

Seuraavia yhdistelmiä tulee välttää naprokseenin kanssa:

Antikoagulantit

Tulehduskipulääkkeiden ja antikoagulanttien, kuten varfariinin tai hepariinin, yhteiskäyttöä ei pidetä turvallisena ilman lääketieteellistä valvontaa, koska tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa metotreksaattia samanaikaisesti naprokseenin kanssa, koska naprokseenin, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, on havaittu eläimälleisissä vähentävän metotreksaatin tubulaarista eritystä ja siten mahdollisesti lisäävän sen toksisuutta.

Tiklodipiini

Tulehduskipulääkkeitä ei pidä antaa yhdessä tiklodipiinin kanssa suurentuneen verihutaleiden toiminnan eston vuoksi.

Tulehduskipulääkkeet ja asetyylisalisyylihappo

Muut kipulääkkeet mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2 -selektiiviset inhibiittorit: kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen (mukaan lukien asetyylisalisyylihappo) samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se lisää haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.4).

Mifepristoni

Tulehduskipulääkkeitä ei pitäisi käyttää 8–12 vuorokauden mifepristonin annostelun jälkeen, koska tulehduskipulääkkeet voivat vähentää mifepristonin vaikutusta.

Käytettäessä naprokseenia seuraavien yhdistelmien kanssa annosta voidaan joutua säätämään tai potilasta tarkkailemaan:

Litium

Naprokseeni vähentää litiumin munuaispuhdistumaa. Tämän seurauksena litiumin pitoisuus seerumissa voi nousta jopa 40 %. Koska litiumilla on hyvin kapea terapeuttinen leveys, litiumin ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttöä pitäisi välttää, ellei seerumin litiumtasoa seurata säännöllisesti ja litiumin annosta voida pienentää.

Siklosporiini

Kuten kaikkien tulehduskipulääkkeiden kohdalla, varovaisuutta pitää noudattaa kun siklosporiinia annetaan samanaikaisesti naprokseenin kanssa, koska munuaistoksisuuden riski on lisääntynyt.

Probenesidi

Samanaikaisesti annosteltu probenesidi nostaa naprokseenin pitoisuutta plasmassa ja pidentää sen puoliintumisaikaa.

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet

Varovaisuutta pitää noudattaa kun naprokseenia annostellaan samanaikaisesti diureettien kanssa, koska diureettinen vaikutus voi vähentyä. Joidenkin tähän luokkaan kuuluvien lääkeaineiden on raportoitu estäneen furosemidin natriureettista vaikutusta. Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

Naprokseeni ja muut tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta.

ACE:n estäjät ja angiotensiini II-antagonistit

ACE:n estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhtäaikainen annostelu tulehduskipulääkkeiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.4). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. 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.

Takrolimuusi

Tulehduskipulääkkeiden ja takrolimuusin yhteiskäyttö voi altistaa munuaistoksisuudelle.

Klopidogreeli

Terveillä vapaaehtoisilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että klopidogreeli lisää naprokseenin aiheuttamaa verenhukkaa ruoansulatuskanavassa. Sama pätee todennäköisesti kaikkiin tulehduskipulääkkeisiin.

Kortikosteroidit

Kuten kaikkien tulehduskipulääkkeiden kohdalla, varovaisuutta pitää noudattaa kun kortikosteroideja annostellaan samanaikaisesti naprokseenin kanssa, koska ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski on lisääntynyt.

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

Ruoansulatuskanavan verenvuodon riski on lisääntynyt kun verihiutaleiden aggregaatiota estäviä lääkkeitä ja selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) käytetään yhdessä tulehduskipulääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Hydantoiinit, sulfonamidit ja sulfonyyliureat

Naprokseeni sitoutuu suuressa määrin plasman albumiiniin. Siksi hydantoiineja, antikoagulantteja, muita tulehduskipulääkkeitä, asetyylisalisyylihappoa tai sulfonamidia (joka sitoutuu suuressa määrin proteiineihin) samanaikaisesti saavia potilaita pitää tarkkailla näiden lääkkeiden yliannostuksen oireiden vuoksi. Hydantoiinia, sulfonamidia tai sulfonyyliureaa samanaikaisesti saavia potilaita pitää tarkkailla ja tarvittaessa muuttaa annostusta. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu interaktioita naprokseenin ja antikoagulanttien tai sulfonyyliureoiden välillä, mutta varovaisuutta pitää noudattaa, koska interaktioita on havaittu muilla tämän luokan ei-steroidirakenteisilla lääkeaineilla.

Naprokseenin käyttö suositellaan keskeytettäväksi väliaikaisesti 48 tuntia ennen lisämunuaisten toimintaa mittaavia kokeita, koska naprokseeni voi häiritä 17-ketogeenisten steroidien määrityksiä. Naprokseeni voi häiritä myös ja 5-hydroksi-indolietikkahapon määrityksiä.

Kinoloni-antibiootit

Eläinkokeet osoittavat, että tulehduskipulääkkeet voivat lisätä kinoloni-antibiootteihin liittyvää kouristusten riskiä. Potilailla, jotka käyttävät kinoloneja, voi olla suurempi riski saada kouristuksia.

Sydänglykosidit

Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, laskea glomerulusten suodatusnopeutta sekä nostaa sydänglykosidien pitoisuutta plasmassa kun niitä annetaan samanaikaisesti sydänglykosidien kanssa.

Tsidovudiini ja ibuprofeeni

Tulehduskipulääkkeiden ja tsidovudiinin yhteiskäyttö lisää hematologisen toksisuuden riskiä. On näyttöä siitä, että samanaikaisesti tsidovudiinia ja ibuprofeenia saavilla HIV-positiivilla hemofiilipotilailla on lisääntynyt riski saada hemartroosi tai hematooma.

Asetyyლისისყილი

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

Naprokseenin ja seuraavien lääkeaineiden yhdistelmien kliinistä merkitystä ei vielä ole todettu:

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

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 oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen kuroumaa raskauden toisella kolmanneksella tapahtuneen hoidon jälkeen. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana naprokseenia ei täten pitäisi käyttää ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää naprokseenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun naprokseenille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Naprokseenin käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön

- sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle (ks. yllä olevat tiedot).

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

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

Tämän vuoksi naprokseeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

Imetys

Plasman naprokseenipitoisuudesta noin 1 % erittyy äidinmaitoon. Prostaglandiinisynteesin estosta johtuvien haittavaikutusten mahdollisuutta vastasyntyneillä ei voida sulkea pois. Naprokseenin käyttöä imetyksen aikana pitää välttää.

Hedelmällisyys

Syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä estävien tuotteiden on havaittu heikentävän naisten hedelmällisyyttä vaikuttamalla ovulaatioon. Tämä vaikutus palautuu kun hoito lopetetaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Naprokseeni voi aiheuttaa uneliaisuutta, heitehuimausta, kiertoahuimausta, unettomuutta, uupumusta, näköhäiriöitä tai masennusta. Joissain tapauksissa tämä voi vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin havaitut haittatapahtumat kohdistuvat ruoansulatuskanavaan. Vakavampia reaktioita, joita voi esiintyä, ovat ruoansulatuskanavan verenvuoto, joka voi joskus johtaa kuolemaan erityisesti iäkkäillä (ks. kohta 4.4), tulehdus, haavauma, perforaatio, ylemmän ja alemman ruoansulatuskanavan obstruktio, veriulosteet, verioksennus, stomatiitti, haavaisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen (ks. kohta 4.4), ruokatorvitulehdus, gastriitti ja pankreatiitti.

Naprokseenilääkityksen aikana havaittiin seuraavia haittavaikutuksia ja oireita, joiden vaikeusaste ja esiintymistiheys vaihteli ja jotka eivät kaikissa tapauksissa johtaneet hoidon lopettamiseen.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjestelmä	Haittavaikutuksen esiintymistiheys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja Imukudos		Mustelmat, trombosyyttiaggregaation heikkeneminen, vuotoajan pidentyminen		Hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvon pieneneminen, aplastinen tai hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, neutropenia, granulositytopenia, agranulosytoosi,		

				eosinofilia, leukopenia		
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio		Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Ruokahalun heikkeneminen		
Psyykkiset häiriöt				Unettomuus, hermostuneisuus, euforia, poikkeavat unet, keskittymiskyvyn heikkeneminen, kognitiivisten toimintojen heikkeneminen, lievä masennus, hallusinaatiot, sekavuus		
Hermosto		Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyöritys	Parestesia	Aseptinen meningiitti, angioedeema, kouristuskohtaukset		
Silmät		Näköhäiriöt	Näönsumeneminen	Sarveiskalvon samentumat, papillitti, silmämunantakainen näköhermotulehdus, papilledema		
Kuulo ja tasapainoelin		Korvien soiminen	Kiertohuimaus, kuulohäiriöt			
Sydän			Sydämentykytys	Verenpaineen kohoaminen, sydämen vajaatoiminta		
Verisuonisto				Vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja		Hengenahdistus		Keuhkopöhö, eosinofiilinen keuhko-kuume,		

välikar- sina				astma		
Ruoan- sulatus- elimistö		Närästys, pahoin- vointi, epämuka- va tunne epigast- riummin tai vatsan alueella, ummetus, ilma- vaivat	Oksentelu, ruoansu- latuskanavan verenvuoto, peptinen haavauma, suutulehdus (harvoin haavainen), jano, dyspepsia, ripuli, veriulosteet	Ruoansulatus- kanavan perforaatio, ei- peptiset haavaumat, koliitti, esofagiitti, verioksennus, haima- tulehdus, suun kuivuus, nielun ärsytys		Gastriitti, suolitukos, ulseratiivi- sen koliitin ja Chronin taudin pahenemi- nen
Maksa ja sappi			Maksan toiminta- kokeiden epänormaalit tulokset	Transami- naasi-, AFOS- tai bilirubiini- arvojen suureneminen, ikterus, maksataulehdus, joka on muutamassa tapauksessa johtanut kuolemaan		
Iho ja ihon- alainen kudos		Ihottuma, kutina	Purppura	Hiustenlähtö, nokkosihottu- ma, erythema multiforme, valoyliherk- kyysreaktiot mukaan lukien krooninen ihoporfyria, kroonista ihoporfyriaa muistuttavat tapaukset, epidermo- lysis bullosa, epidermaali- nen nekrolyysi, erythema nodosum, punajäkälä, märkärakku- laiset reaktiot, lääkeihottu- ma, Stevens– Johnsonin oireyhtymä		

Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihasheikkous		Myalgia, SLE (systeminen lupus erythematosus)
Munuaiset ja virtsatiet				Pollakisuria, proteinuria, glomerulonefriitti, interstitiaali-nefriitti, munuaisten papillonekroosi, nefroottinen oireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta, hematuria, seerumin kreatiniiniarvojen suureminen, hyperkalemia		
Sukupuolielimet ja rinnat						Naisen hedelmättömyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Ääreisosien turvotus	Hikoilu	Uupumus, ruumiinlämmön lasku, kuume		Huonovointisuus

Tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten tulokset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että naprokseenin käyttö etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaiskäytössä voi olla yhteydessä lievästi suurentuneeseen valtimotromboosiriskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Yliannostuksen oireita voivat olla letargia, huimaus, uneliaisuus, päänsärky, vatsakipu, vatsavaivat, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ripuli (harvoin), närästys, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentelu, maksan toiminnan ohimenevät muutokset, maksavaurio, hypoprotrombinemia, desorientaatio, kiihtyneisyys, tinnitus, pyörtyminen, kouristukset (harvoin), akuutti munuaisten vajaatoiminta, apnea ja metabolinen asidoosi.

Hypertensiota, hengityslamaa ja koomaa voi esiintyä harvoin tulehduskipulääkkeiden käytön jälkeen.

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

Muutamilla potilailla on esiintynyt kouristuksia, mutta ei tiedetä liittyivätkö ne naprokseeniin. Naprokseenin hengenvaarallista annosta ei tiedetä.

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu anafylaktistyyppisiä reaktioita, joita voi esiintyä yliannostuksen yhteydessä.

Hoito

Ensisijaishoitona imeytymistä ehkäistään mahahuuhtelun avulla ja sen jälkeen juotetaan vettä tai hedelmäjuomaa, jonka kanssa annetaan lääkehiiltä (adsorbentti) ja natriumsulfaattia (laksatiivi). Jos määrä on suuri, on aiheellista tehdä mahahuuhtelu ja jättää lääkehiiltä ja natriumsulfaattia mahaan.

Happo-emästasapainoa on seurattava huolellisesti mahdollisen vaikean metabolin asidoosin vuoksi.

Hyvä virtsaneritys on varmistettava.

Munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava tarkasti.

Potilasta on tarkkailtava vähintään neljän tunnin ajan, jos hänen epäillään saaneen myrkyllisen määrän naprokseenia.

Toistuvia tai pitkittyneitä kouristuksia on hoidettava suonensisäisellä diatsepaamilla.

Potilaan kliininen tila voi edellyttää muita toimenpiteitä.

Jatkohoito on elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista.

Hemodialyysi ei pienennä naprokseenipitoisuuksia plasmassa, sillä naprokseeni sitoutuu suuressa määrin proteiineihin. Hemodialyysi voi kuitenkin olla aiheellinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, propionihappojohdokset, ATC-koodi: M01AE02.

Toimintamekanismi

Naprokseeni on ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke, joka alentaa kuumetta. Tämä on osoitettu klassisilla eläinkoemalleilla. Naprokseenin tulehdusta estävät vaikutukset tulevat esiin myös eläimillä, joilta on poistettu lisämunuaiset, mikä osoittaa että naprokseenin vaikutus ei välity aivolisäke-

lisämunuaisakselin kautta.

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, naprokseeni estää prostaglandiinisyntetaasia. Tarkkaa tulehdusta estävää vaikutusmekanismia ei tunneta, kuten ei muidenkaan tulehduskipulääkkeiden kohdalla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Imeytyminen ruoansulatuskanavasta suun kautta annosteltuna on käytännössä täydellistä ja suhteellisen nopeaa. Suun kautta annostelun jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa ruokailuajankohdasta riippuen. Veressä naprokseeni on pääasiallisesti muuttumattomassa muodossa ja suurelta osin sitoutuneena albumiiniin. Kahdesti vuorokaudessa annostuksella tasapainotila saavutetaan 3 päivän kuluessa hoidon aloittamisesta.

Jakautuminen

Naprokseeni sitoutuu normaaleilla annoksilla vahvasti plasman proteiineihin (>99 %).

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

Biotransformaatio

30 % naprokseenista muunnetaan maksassa 6-O-demetyylinaprokseeniksi.

Eliminaatio

Annostuksen suurentuessa erittyminen virtsaan on nopeampaa kuin mitä lineaaristen prosessien perusteella voitaisiin olettaa. Puoliintumisaika plasmassa on noin 11–15 tuntia. Noin 95 % annoksesta erittyä glomerulussuodatuksen kautta virtsaan, pääasiassa naprokseenina, 6-O-demetyylinaprokseenina tai näiden konjugaatteina.

Farmakokineetiikka erityispotilasryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

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

Mutageenisuus

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

Hedelmällisyys

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

Teratogeenisuus

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

Peri-/postnataali-vaikutukset

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Natriumtärkkelysglykolaatti
Povidoni (E1201)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Naproxen Orion –tabletit ovat saatavilla kirkkaissa PVC/PE/PVdC –alumiiniläpipainopakkauksissa ja valkoisessa läpinäkymättömässä HDPE-purkissa, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenikierrekorkki, jossa on induktiosinety sisäpinta.

Pakkauskoost:

Läpipainopakkaus: 7, 10, 12, 15, 16, 20, 24, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 ja 500 tablettia

HDPE-purkki:

Naproxen Orion 250 mg tabletit: 30, 100, 250 ja 1 000 tablettia

Naproxen Orion 500 mg tabletit: 30, 100 ja 500 tablettia

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
FRN 1913, Floriana
Malta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

250 mg: 33891
500 mg: 33892

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.06.2016/24.04.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.9.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naproxen Orion 250 mg tabletter

Naproxen Orion 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

250 mg: En tablett innehåller 250 mg naproxen.

500 mg: En tablett innehåller 500 mg naproxen.

Hjälpämne med känd effekt:

250 mg: En Naproxen Orion 250 mg tablett innehåller 60,83 mg laktos (som laktosmonohydrat).

500 mg: En Naproxen Orion 500 mg tablett innehåller 121,66 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Naproxen Orion 250 mg tabletter:

Gulfärgade, fläckiga, bikonvexa, fasade kanter, rund form (diameter 10,5 mm), odragerade tabletter präglade med "T" & "18" på vardera sidan av brytskåran på den ena sidan och släta på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Naproxen Orion 500 mg tabletter:

Gulfärgade, fläckiga, bikonvexa, kapselformade, odragerade tabletter präglade med "T" & "20" på vardera sidan av brytskåran på den ena sidan och släta på den andra sidan. Storleken är 18,5 mm x 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Behandling av reumatoid artrit, osteoartrit (degenerativ artrit), ankyloserande spondylit, akut gikt, akuta muskel- och skelettsjukdomar och dysmenorré.

Barn:

Juvenil reumatoid artrit.

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

Reumatoid artrit, osteoartrit och ankyloserande spondylit

500 mg till 1 000 mg uppdelat på 2 doser med 12 timmars intervall eller alternativt som en engångsdos. I följande fall rekommenderas en laddningsdos på 750 mg–1 000 mg per dygn för den akuta fasen:

- a. Hos patienter med svår smärta nattetid eller morgonstelhet.
- b. Hos patienter som bytte till Naproxen Orion från en hög dos av annan antireumatisk substans.
- c. Vid osteoartrit där smärta är det dominerande symtomet.

Akut gikt

Startdos på 750 mg, sedan 500 mg efter 8 timmar, efter detta 250 mg var 8:e timme tills smärtan har passerat.

Akuta muskuloskeletala sjukdomar och dysmenorré

Startdos på 500 mg följt av 250 mg vid 6–8 timmars intervall efter behov, med en maximal dygnsdos efter den första dagen av 1 250 mg.

Äldre patienter

Studier visar att även om den totala plasmakoncentrationen av naproxen är oförändrad är den obundna plasmafraktionen av naproxen högre hos äldre. Innebörden av detta fynd för doseringen av naproxen är okänd. I likhet med andra läkemedel som används hos äldre rekommenderas det att använda lägsta effektiva dos och under kortast möjliga tid, då äldre patienter är mer benägna att drabbas av biverkningar. Patienten ska kontrolleras regelbundet för gastrointestinal blödning under NSAID-behandling. För effekten av minskad eliminering hos äldre patienter, se avsnitt 4.4.

Pediatrik population (över 5 år, över 25 kg)

För juvenil reumatoid artrit: 10 mg/kg/dygn fördelat på 2 doser med 12 timmars mellanrum. Naproxen rekommenderas inte för användning vid andra indikationer på barn under 16 år.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

En lägre dos bör övervägas hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Naproxen är kontraindicerad hos patienter med ett kreatininclearance mindre än 30 ml/min eftersom ansamling av naproxens metaboliter har setts hos patienter med svår njursvikt eller hos de på dialys (se avsnitt 4.3).

Behandlingen ska ses över med jämna mellanrum och avbrytas om ingen nytta kan påvisas eller intolerans uppstår.

Administreringssätt

Ska sväljas. Tas företrädesvis med eller efter matintag.

4.3. Kontraindikationer

Aktiv, eller historia av mag- eller duodenalulcus, eller aktiv gastrointestinal blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning). Historia av gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare behandling med NSAID.

Överkänslighet mot naproxen, naproxennatrium eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Då det finns en risk för korsreaktion ska naproxen inte ges till patienter där acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel har orsakat tillstånd såsom astma, rinit, näspolyper eller urtikaria. Dessa reaktioner kan vara fatale. Svåra anafylaktiska reaktioner till naproxen har rapporterats hos dessa patienter.

- Svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Svår hjärtsvikt.
- Svår leversvikt.

Naproxen är kontraindicerad under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).

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 och avsnitten om magtarmkanal- och kardiovaskulärarisker nedan). Naproxen ska endast ges under noggrann medicinsk övervakning till patienter med tidigare gastrointestinala besvär eller patienter med koagulationsdefekter eller långtidsbehandling med NSAID.

Bronkospasm kan framkallas hos patienter som lider av eller som har bronkialastma eller allergiska symtom eller överkänslighet mot acetylsalicylsyra i sin sjukdomshistoria.

Som med andra NSAID-läkemedel kan förhöjning av ett eller flera leverfunktionsvärden uppstå. Onormal leverfunktion kan uppstå som en följd av överkänslighet snarare än direkt toxicitet. Det finns rapporter om allvarliga leverreaktioner, inklusive gulsot och hepatit (i vissa fall har det varit dödliga fall av hepatit) med detta läkemedel såsom med andra NSAID-läkemedel. Korsreaktioner har rapporterats.

SLE och blandad bindvävssjukdom

Hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) och blandad bindvävssjukdom finns en ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

Naproxen minskar trombocytaggregationen och förlänger blödningstiden.

Patienter som använder antikoagulationsläkemedel ska noggrant övervakas under användning av naproxen.

Patienter som använder kumarinderivat eller heparin i kombination med naproxen löper en ökad risk för blödning. I sådant fall ska fördelarna noga vägas mot riskerna. Samtidig användning av naproxen och en hög dos av heparin (eller derivat av heparin) kan inte rekommenderas.

Svåra gastrointestinala biverkningar kan förekomma hos patienter som använder prostaglandinsyntetashämmande preparat. Risken för uppkomst av gastrointestinala sår eller blödningar ökar med långvarig användning och höga doser av naproxen. Denna risk är inte begränsad till en viss patientgrupp, men äldre patienter och försvagade patienter visar en sämre tolerans för gastrointestinala sår och blödningar än andra. De flesta dödliga gastrointestinala effekter som tillskrivs prostaglandinsyntetashämmande preparat inträffade i denna population.

Anafylaktiska reaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos patienter som är känsliga för detta.

Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner kan förekomma hos patienter med och utan anamnes av överkänslighet eller hos patienter som inte tidigare har exponerats för acetylsalicylsyra, naproxen eller naproxennatrium eller andra NSAID. De kan även förekomma hos patienter med tidigare angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit eller en historia av näspolyper. Anafylaktoida reaktioner kan, precis som anafylaxi, ha ett dödligt resultat.

Hos några patienter har milt perifert ödem rapporterats.

Ingen natriumretention har observerats i metaboliska studier men det kan inte uteslutas att vissa patienter med (troligen) onormal hjärtfunktion löper större risk att påvisa denna biverkan.

Effekter på njure

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 administreras med stor försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt om det rör sig om en långtidsbehandling. Tillräcklig diures måste också säkerställas.

Det rekommenderas att njurfunktionen följs före och under behandling med naproxen vid en minskad renal perfusion. Svår njursvikt är en kontraindikation, se avsnitt 4.3.

Njursvikt i samband med minskad produktion av prostaglandiner

Administrering av NSAID kan orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinbildning och utlösa njursvikt. Patienter med nedsatt njurfunktion, nedsatt hjärtfunktion, leverdysfunktion, patienter som använder diuretika, ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister och äldre patienter är mer benägna att få en sådan reaktion. Njurfunktionen ska övervakas hos dessa patienter (se även avsnitt 4.3).

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Försiktighet ska även iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Försiktighet rekommenderas när höga doser av naproxen administreras till äldre patienter eftersom det finns tecken på att mängden icke-proteinbundet naproxen ökar hos dessa patienter. Naproxen är inte säkert hos patienter med cirros på grund av de ökade riskerna för gastrointestinala sår och njurdysfunktion.

Då naproxen har en antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk verkan kan det leda till att vissa infektionssymtom maskeras.

Effekter på ögonen

I sällsynta fall har det rapporterats om problem med ögonen, inklusive papillit, retrobulbärneurit och papillödem (se avsnitt 4.8) hos användare av NSAID (även naproxen), även om orsakssamband inte kunde fastställas. Patienter som upplever synstörningar under behandling med naproxen ska genomgå en ögonundersökning.

Om huden blir känslig, eller om blåsor eller andra symtom uppträder som indikerar på pseudoporfyri, måste behandlingen avbrytas och patienten ska noga övervakas.

Sedvanliga försiktighetsåtgärder beträffande utsättande av kortikosteroider ska iaktas när dessa ersätts helt eller delvis av naproxen.

Administration av naproxen rekommenderas inte till patienter under 5 år och som väger mindre än 25 kg.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Patienter med en historia av högt blodtryck och/eller en mild eller måttlig form av kongestiv hjärtsvikt måste övervakas noggrant och rådgivning ges eftersom vätskeretention och ödembildning har rapporterats i samband med en behandling med NSAID.

Data från kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förenad med en liten förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om epidemiologisk data tyder på att användning av naproxen (1 000 mg/dygn) kan vara associerad med en lägre risk, kan viss risk inte uteslutas.

Patienter med okontrollerad hypertoni, kongestiv hjärtsvikt, konstaterad ischemisk hjärtsjukdom, perifer artärsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska först efter noggrant övervägande behandlas med naproxen. Liknande överväganden ska göras före insättning av mer långsiktig behandling till patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller rökning).

Försiktighet krävs hos patienter med en historia av hypertension och/eller hjärtsvikt, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kombination med andra NSAID

Samtidig användning av naproxen och andra NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare, ska undvikas på grund av de kumulativa riskerna för induktion av allvarliga NSAID-relaterade biverkningar.

Äldre patienter: Äldre patienter får oftare biverkningar av NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara dödliga (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinal blödning, sår och perforation: Gastrointestinal blödning, sår och perforation, som kan vara dödliga, har rapporterats vid användning av alla typer av NSAID när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare förekomst av svåra gastrointestinala biverkningar.

Vid tidigare sår, särskilt om det komplicerats av blödning eller perforation och hos äldre patienter, ökar risken för gastrointestinal blödning, sår eller perforation vid högre doser (se avsnitt 4.3). Dessa patienter ska börja behandlingen med lägsta möjliga dos. Kombinationsbehandling med skyddande preparat (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) ska övervägas till dessa patienter liksom hos patienter som samtidigt behöver låga doser av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som sannolikt ökar risken för gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.5).

Patienter som tidigare haft problem med gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre patienter, ska rapportera alla ovanliga symtom från buken (särskilt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen. Försiktighet krävs hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för sår eller blödning, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller preparat som motverkar trombocyttaggregation, såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

När gastrointestinal blödning eller sår uppträder hos patienter som får naproxen ska behandlingen avbrytas.

NSAID ska användas med försiktighet till patienter som har en anamnes med mag-tarmsjukdomar (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Dermatologiska effekter

Svåra hudreaktioner, varav vissa fatala, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.8). Patienterna tycks löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen, varvid reaktionen i en majoritet av fallen debuterar under den första behandlingsmånaden. Behandling med naproxen ska sättas ut omedelbart om hudutslag, slemhinnelesioner eller några andra tecken på överkänslighet uppträder.

Försiktighetsåtgärder gällande graviditet

Användningen av naproxen kan minska fertiliteten hos kvinnan och rekommenderas inte till kvinnor som vill bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår fertilitetsundersökningar ska det övervägas att avbryta användningen av naproxen.

I sällsynta fall kan vattkoppor orsaka svåra hud- och mjukdelsinfektioner. Det kan för närvarande inte uteslutas att NSAID förstärker sådana infektioner. Därför rekommenderas det att undvika behandling med naproxen vid vattkoppor.

Långvarig användning av alla typer av smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om denna situation inträffar eller misstänks, ska en läkare rådfrågas och behandlingen avbrytas. Hos patienter, som har huvudvärk ofta eller dagligen trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk, ska diagnosen huvudvärk till följd av överdriven användning av läkemedel beaktas.

Naproxen Orion innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Naproxen Orion innehåller natrium

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 ska undvikas med naproxen:

Antikoagulantia

Det anses inte vara säkert att använda NSAID i kombination med antikoagulantia såsom warfarin eller heparin, såvida det inte sker under medicinsk övervakning, eftersom NSAID kan förstärka effekten av antikoagulantia (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Försiktighet rekommenderas när metotrexat ges samtidigt på grund av eventuell ökning av dess toxicitet, eftersom naproxen, så väl som andra NSAID-läkemedel, har rapporterats minska den tubulära sekretionen av metotrexat i en djurmodell.

Tiklopidin

NSAID ska inte kombineras med tiklopidin på grund av additiv hämning av trombocytfunktionen.

NSAID och acetylsalicylsyra

Andra analgetika inklusive selektiva COX-2-hämmare: Undvik samtidig användning av två eller flera NSAID (inklusive acetylsalicylsyra), eftersom det kan öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.4).

Mifepriston

NSAID bör inte användas i 8–12 dygn efter administrering av mifepriston då NSAID kan minska effekten av mifepriston.

Följande kombinationer med naproxen kan kräva dosjustering eller särskild övervakning av patienten:

Litium

Naproxen minskar njurclearance av litium. Detta kan leda till att litiumkoncentrationen i serum ökar med upp till 40 %. Såvida inte frekventa kontroller av serumlitiumnivåerna görs och eventuell dosminskning av litium kan göras bör kombinationen av litium och NSAID undvikas på grund av litiums smala terapeutiska index.

Ciklosporin

Som med alla NSAID ska försiktighet iaktas när ciklosporin ges samtidigt med naproxen på grund av en ökad risk för njurtoxicitet.

Probenecid

Samtidig administrering av probenecid ökar plasmanivåerna av naproxen och förlänger halveringstiden.

Diuretika och andra blodtryckssänkande medel

Försiktighet ska iaktas när naproxen samtidigt administreras med diuretika då kombinationen kan minska den diuretiska effekten. Det har rapporterats att den natriuretiska effekten av furosemid hämmas av vissa läkemedel i denna klass. Diuretika kan öka risken för nefrotoxicitet av NSAID. Naproxen och andra NSAID-läkemedel kan minska den blodtryckssänkande effekten av blodtryckssänkande läkemedel.

ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister

Samtidig behandling med NSAID och ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister kan öka risken för njursvikt, särskilt hos patienter med befintlig nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4). Detta kan medföra akut njurinsufficiens, som vanligen är reversibel. Därför bör kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade, och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och periodiskt under behandlingen.

Takrolimus

Det finns en möjlig risk för nefrotoxicitet när NSAIDs ges samtidigt med takrolimus.

Klopidogrel

Kliniska studier med friska frivilliga har visat att klopidogrel ökar naproxeninducerad gastrointestinal blodförlust. Detta gäller sannolikt alla NSAID.

Kortikosteroider

Som med alla NSAID ska försiktighet iaktas vid samtidig administrering av naproxen med kortikosteroider på grund av ökad risk för gastrointestinala sår eller blödningar.

Trombocythämmare och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4) när trombocythämmare och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) kombineras med NSAID.

Hydantoiner, sulfonamider och sulfonylurea

På grund av den höga plasmaalbuminbindningen av naproxen ska patienter som får hydantoiner, antikoagulantia, andra NSAID, acetylsalicylsyra eller starkt proteinbundet sulfonamid observeras för symptom på en överdos av dessa läkemedel. Patienter som får naproxen och en hydantoin, sulfonamid eller sulfonylurea ska observeras ifall en dosjustering är nödvändig. Inga interaktioner har observerats i kliniska studier med naproxen och antikoagulantia eller sulfonureider, men försiktighet rekommenderas ändå eftersom interaktion har setts med andra icke-steroida medel i denna klass.

Det rekommenderas att naproxenbehandlingen tillfälligt avbryts 48 timmar före funktionstest av binjurarna utförs, eftersom naproxen kan interagera med vissa tester av 17-ketogena steroider. På samma sätt kan naproxen interagera med 5-hydroxi-indolättikasyra.

Kinolonantibiotika

Djurdata tyder på att NSAID kan öka risken för kramper förenade med kinolonantibiotika. Patienter som tar kinoloner kan ha en ökad risk att utveckla kramper.

Hjärtglykosider

NSAID kan förvärra hjärtsvikt, reducera GFR och öka plasmanivåer av hjärtglykosider vid samtidig administrering med hjärtglykosider.

Zidovudin och ibuprofen

Det finns en ökad risk för hematologisk toxicitet när NSAID ges med zidovudin. Det finns bevis för en ökad risk för hemartros eller hematom hos HIV-positiva hemofilpatienter som får samtidig behandling med zidovudin och ibuprofen.

Acetylsalicylsyra

Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen under mer än ett dygn 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.

Den kliniska betydelsen av följande kombinationer med naproxen har ännu inte fastställts:

Samtidig administrering av antacida, kolestyramin eller föda kan fördröja absorptionen av naproxen, men påverkar inte den absorberade mängden.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller fosterutveckling negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och hjärtmissbildningar och gastroschisis efter användning av prostaglandinsynteshämmare i ett tidigt skede av graviditeten. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Det antas att risken ökar med dosen och behandlingstiden. Administrationen av prostaglandinsynteshämmare i djur resulterade i en ökad pre- och postimplantationsförlust och embryofetal dödlighet. Dessutom har en ökad incidens av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära sådana, rapporterats hos djur som fått 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 konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under den andra graviditetstrimestern rapporterats. Största delen av dessa fall var reversibla efter avslutad behandling. Naproxen ska därför inte användas under den första och andra trimestern av graviditeten om det inte är absolut nödvändigt. Om naproxen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller används under första eller andra trimestern av graviditeten, bör dosen hållas så låg som möjligt och behandlingstiden bör vara så kort som möjlig. 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.

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

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/stängning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- nedsatt njurfunktion (se ovan).

Modern och barnet kan i slutet av graviditeten, om prostaglandinsynteshämmare används, vara utsatta för:

- eventuell förlängd blödningstid och hämmad trombocytaggregation, 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 tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Naproxen har återfunnits i mjölken hos ammande kvinnor vid en koncentration på cirka 1 % av plasmakoncentrationen. Möjligheten för biverkningar på grund av den hämmande effekten av prostaglandiner hos nyfödda kan inte uteslutas. Användningen av naproxen ska undvikas hos patienter som ammar.

Fertilitet

Det har funnits vissa indikationer på att preparat som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen minskar fertiliteten hos kvinnor genom effekt på ägglossningen. Detta är reversibelt när behandlingen avbryts.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Naproxen kan orsaka dåsighet, svindel, vertigo, sömnlöshet, trötthet, synstörningar eller depression. I vissa fall kan detta få konsekvenser för förmågan att framföra motorfordon eller hantering av maskiner.

4.8. Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är gastrointestinala till sin natur. Allvarigare reaktioner som kan uppstå är gastrointestinala blödningar, som ibland är dödliga, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4), inflammation, ulceration, perforering, obstruktion av övre och nedre magtarmkanalen, melena, hematemes, stomatit, exacerbation av ulcerös kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4), esofagit, gastrit och pankreatit.

Under behandling med naproxen observerades följande biverkningar och symtom i varierande svårighetsgrad och frekvens. Samtliga fall resulterade inte i avbruten behandling.

Frekvenserna har definierats som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Ekkymos, minskad aggregering hos trombocyterna, förlängd blödningstid.		Minskning av hemoglobinnivån och/eller hematokrit, aplastisk eller hemolytisk anemi, trombocytopeni, neutropeni, granulocytopeni, agranulocytos, eosinofili, leukopeni.		
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion.		Allergisk reaktion.
Metabolism och nutrition				Nedsatt aptit.		
Psykiska störningar				Insomnia, nervositet, eufori, onormala drömmar, minskad förmåga att koncentrera sig, kognitiv dysfunktion, mild depression, hallucinationer, förvirring.		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, dåsighet, berusnings-	Parestesi	Aseptisk meningit, angioödem, kramper.		

		känsla.				
Ögon		Synstörningar	Dimsyn.	Hornhinnegrumling, papillit, retrobulbär optikusneurit, papillärt ödem.		
Öron och balansorgan		Öronsusning.	Vertigo, hörselnedsättning.			
Hjärtat			Palpitationer.	Förhöjt blodtryck, hjärtsvikt		
Blodkärl				Vaskulit.		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné.		Lungödem, eosinofil pneumonit, astma.		
Magtarmkanalen		Halsbränna, illamående, sjukdomskänsla i epigastriet eller buken, förstoppning, gasbesvär.	Kräkningar, blödning i magtarmkanalen, peptiska sår, stomatit (sällan ulcerös), törst, dyspepsi, diarré, melena.	Perforation av magtarmkanalen, icke-peptiska sår, kolit, esofagit, hematemes, pankreatit, muntorrhet, halsirritation.		Gastrit, obstruktion, exacerbation av ulcerös kolit och Crohns sjukdom
Lever och gallvägar			Onormala leverfunktionstester	Ökning av transaminaser eller alkaliska fosfataser, ökning av bilirubinnivå, ikterus, hepatit, inklusive några fall med dödlig utgång.		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, klåda.	Purpura.	Alopeci, urtikaria, erythema multiforme, ljusöverkänslighetsreaktioner inklusive porfyria cutanea tarda, porfyria cutanea tardaliknande reaktioner och epidermolysis bullosa, epidermal nekrolys, erythema		

				nodosum, lichen planus, pustulösa reaktioner, läkemedelsinducerat utslag, Stevens–Johnsons syndrom		
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskelsvaghet		Myalgi, SLE (systemisk lupus erytematosus).
Njurar och urinvägar				Pollakisuri, proteinuri, glomerulonefrit, interstitiell nefrit, renal papillär nekros, nefrotiskt syndrom, njurinsufficiens, hematuri, förhöjt serumkreatinin, hyperkalemi.		
Reproduktion sorgan och bröstkörtel						Infertilitet hos kvinnor.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationen		Perifert ödem.	Svettning.	Trötthet, temperatur-sänkning, feber.		Sjukdomskänsla

Ödembildning, högt blodtryck och hjärtsvikt har rapporterats i samband med behandling med NSAID.

Data från kliniska studier samt epidemiologiska data tyder på att användning av naproxen, särskilt i höga doser och med långvarig användning, kan vara associerad med en något ökad risk för trombos i artärerna (till exempel hjärtinfarkt eller stroke).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Symtom

Symtom på överdosering kan bestå av letargi, yrsel, dåsigheit, huvudvärk, buksmärta, obehagskänsla i buken, gastrointestinal blödning, sällsynt diarré, halsbränna, matsmältningsbesvär, illamående, kräkningar, övergående förändringar i leverfunktion, leverskada, hypoprotrombinemi, desorientering, excitation, tinnitus, svimning, kramper (sällsynt), akut njursvikt, apné och metabolisk acidosis.

Hypertension, respiratorisk depression och koma kan förekomma efter intag av NSAID men är sällsynta.

I ett fall av överdosering av naproxen kan en övergående förlängning av protrombintiden, på grund av hypotrombinemi, ha orsakats av selektiv hämning av syntesen av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer.

Några få patienter har upplevt kramper, men det är osäkert om dessa var relaterade till naproxen eller inte. Det är inte känt vilken dos av läkemedlet som skulle vara livshotande.

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats vid användningen av NSAID-preparat, detta kan förekomma i samband med överdosering.

Behandling

I första hand består behandlingen av att förebygga absorption genom magsköljning och därefter dricksvatten eller fruktdryck med aktivt kol (adsorberande) och natriumsulfat (laxerande). Vid stora mängder är magsköljning indicerat och att lämna aktivt kol och natriumsulfat i buken.

Syra-basbalansen ska övervakas noga i samband med eventuell förekomst av svår metabolisk acidosis.

En god urinproduktion ska säkerställas.

Njur- och leverfunktionen ska kontrolleras noga.

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

Frekventa eller långvariga krampanfall ska behandlas med intravenöst diazepam.

Andra åtgärder kan vara indicerade på grund av patientens kliniska tillstånd.

Ytterligare behandling är understödande och symptomatisk.

Hemodialys minskar inte plasmakoncentrationen av naproxen, på grund av den höga proteinbindningen. Hemodialys kan dock fortfarande vara lämplig för en patient med njursvikt som har tagit naproxen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE02.

Verkningsmekanism

Naproxen är ett icke-steroidalt antiinflammatoriskt analgetiskt läkemedel med antipyretiska egenskaper som har testats i klassiska djurmodeller. Naproxen uppvisar antiinflammatorisk effekt även i adrenalektomiserade djur, vilket tyder på att dess verkan inte förmedlas genom hypofys/binjure-axeln.

Naproxen hämmar prostaglandinsyntetas (liksom andra NSAID). Liksom för andra NSAID-preparat, är den exakta verkningsmekanismen för dess antiinflammatoriska verkan inte känd.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen från mag-tarmkanalen efter oral administrering är praktiskt taget fullständig och sker relativt snabbt. Efter oralt intag uppnås maximala plasmanivåer inom 2–4 timmar beroende på när föda intogs. I blodet finns naproxen främst i oförändrad form och är i hög grad bundet till albumin. Steady state uppnås inom 3 dagar efter insättning av behandling med en dosregim två gånger per dygn.

Distribution

Proteinbindningen av naproxen i normala doser är större än 99 %.

Kronisk alkoholbetingad leversjukdom minskar den totala plasmakoncentrationen av naproxen, men koncentrationen av obundet naproxen ökar. Hos äldre människor ökar den obundna plasmakoncentrationen av naproxen, även om den totala plasmakoncentrationen är oförändrad.

Biotransformation

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

Eliminering

Urinutsöndringen vid ökande dosering är snabbare än vad som kunde förväntas utifrån linjära processer. Halveringstiden i plasma är cirka 11–15 timmar. Cirka 95 % av den administrerade dosen utsöndras med urinen via glomerulär filtration, främst i form av naproxen, 6-O-demetylnaproxen eller konjugerade former av de nämnda substanserna.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Njurinsufficiens

Mot bakgrund av att naproxen, dess metaboliter och konjugat främst utsöndras av njurarna, finns det en potential för naproxenmetaboliter att ackumuleras vid njurinsufficiens. Eliminationen av naproxen är sänkt hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Naproxen-innehållande preparat rekommenderas inte för användning till patienter med måttligt/svårt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen för naproxen hos barn i åldern 5–16 år liknar den som observerats hos vuxna, även om clearance vanligtvis är högre hos barn. Farmakokinetiska studier av naproxen har inte utförts på pediatrika patienter yngre än 5 år.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Naproxen administrerades med mat till SpragueDawley råttor i 24 månader med doseringen 8, 16 och 24 mg/kg/dygn. Naproxen var inte karcinogent hos råttor.

Mutagenicitet

Mutagenicitet har inte setts hos *Salmonella typhimurium* (5 cellinjer), *Saccharomyces cerevisiae* (1 cellinje), och lymfomtest hos mus.

Fertilitet

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

Teratogenicitet

Naproxen var inte teratogent vid oral administrering om 20 mg/kg/dygn under organogenesen hos råttor och kaniner.

Perinatal/postnatal reproduktion

Oral administrering av naproxen till dräktiga råttor i doser om 2, 10 och 20 mg/kg/dygn under den tredje trimestern av dräktigheten resulterade i problematisk förlossning. Detta är en känd effekt av denna klass av läkemedel och har även beskrivits för acetylsalicylsyra och indometacin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat
Povidon (E1201)
Gul järnoxid (E172)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3. Hållbarhet

4 år.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Naproxen Orion tabletter finns i klara PVC/PE/PVdC-aluminiumfolieblisterförpackningar och vita ogenomskinliga HDPE-burkar med vita ogenomskinliga polypropenlock med induktionsförseglad inre yta.

Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackningar: 7, 10, 12, 15, 16, 20, 24, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 och 500 tabletter.

HDPE-burk:

Naproxen Orion 250 mg tabletter: 30, 100, 250 och 1 000 tabletter

Naproxen Orion 500 mg tabletter: 30, 100 och 500 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
FRN 1913, Floriana
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 33891

500 mg 33892

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.9.2022