

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Miranax 550 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Natriumnaprokseeni 550 mg vastaten 500 mg:aa naprokseenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tummansininen, soikea, kupera, kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti (koko 19 x 9 mm), jossa merkintä ”NPS 550” tabletin toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

275-550 mg kaksi kertaa päivässä.

Dysmenorrea ja migreeni. 550 mg ensioireiden ilmaantuessa, korkeintaan 1375 mg/vrk.

Ylläpitoannos. 550-1100 mg/vrk joko yhtenä tai kahtena annoksena.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys naprokseenille, natriumnaprokseenille tai jollekin valmisteeseen sisältämälle ainesosalle. Potilaat, joille asetyylilisisyylihappo tai muu tulehduskipulääke on aiheuttanut astmaa, nuhaa tai urtikariaa.

Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.

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

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

Viimeinen raskauskolmannes.

Alle 5-vuotiaat lapset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naprokseenia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-

spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

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

Iäkkäät potilaat:

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

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

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

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

Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin sairastetuista vakavista ruuansulatuskanavan haittavaikutuksista.

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

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

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Miranaxin käyttö.

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

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

Ihohaittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vakavia, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää, eosinofiliaa ja systeemisiä oireita aiheuttava lääkereaktio (DRESS) tai toksista epidermaalista nekrolyysia liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Miranaxin käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkysoireita.

Munuaisiin kohdistuvat vaikutukset

Naprokseenivalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toiminnan heikentymistä, munuaisten vajaatoimintaa, akuuttia interstitiaalista fräättä, verivirtsaisuutta, valkuaisvirtsaisuutta, munuaisten nystykyä ja silloin tällöin nefroottista oireyhtymää.

Natriumnaprokseeni on prostaglandiinisynteesin estäjä, minkä vuoksi sitä tulee antaa varoen potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai joilla on aikaisemmin ollut munuaissairaus. Varovaisuutta tulisi noudattaa hoidettaessa sellaisia potilaita, joiden sairaus johtaa verivolyymin ja munuaisverenkierron vähenemiseen. Munuaisten prostaglandiinit ylläpitävät munuaisverenkiertoa. Miranaxin anto näille potilaille saattaa vähentää annosriippuvaa munuaisten prostaglandiinin muodostumista ja jouduttaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Näiden reaktioiden riski on suurin iäkkäillä ja diureetteja, ACE:n estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia käyttävillä potilailla sekä potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, hypovolemia, sydämen vajaatoiminta, maksan toimintahäiriö tai suolavaje. Miranax-lääkityksen lopettamisen jälkeen potilaan munuaisten toiminta palautuu usein lääkitystä edeltävälle tasolle. Täisille potilaille natriumnaprokseenia on annettava varoen ja seerumin kreatiniinitasoa ja/tai kreatiniinipuhdistumaa seuraten ja potilaiden riittävä nesteytys on varmistettava. Annoksen pienentämistä tulisi harkita, jotta vältytään metaboliittien mahdolliselta kumulatiiviselta kertymiseltä.

Miranaxia ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 20 ml/min, koska heillä naprokseenin metaboliittien on todettu kumulatiivista kertymistä.

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

Vereen kohdistuvat vaikutukset

Miranax estää verihyytymisen aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Tämä tulisi ottaa huomioon vuotoaikaa määritettäessä. Potilaita, joilla on veren hyytymishäiriöitä tai jotka saavat hemostaasiin vaikuttavaa lääkitystä, tulisi seurata tarkasti Miranax-lääkityksen aikana.

Anafylaktiset reaktiot

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

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

Maksaan kohdistuvat vaikutukset

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

Steroidit

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

Silmiin kohdistuvat vaikutukset

Tutkimukset eivät ole osoittaneet naprokseenista johtuvia muutoksia silmissä. Naprokseenin käyttäjillä on

raportoitu harvoja silmin kohdistuvia vaikutuksia, mm. näköhermon nystyn tulehdusta ja turvotusta sekä silmämunan takaisen näköhermon tulehdusta. Syy-seuraussuhdetta ei ole pystytty todistamaan. Potilaiden tulisi ottaa yhteyttä silmälääkäriin, jos heille tulee näköhäiriöitä Miranax- hoidon aikana.

Vaikutukset hedelmällisyyteen

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

Samanaikainen antasidi- tai kolestyramiini- lääkitys tai ruokailu voi hidastaa Miranaxin imeytymistä, mutta se ei vaikuta imeytymisen määrään.

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

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

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

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

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

Yhteisvaikutus Miranaxin ja siklosporiinin välillä on mahdollinen.

4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetyt

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 lisääntyy alle 1%:sta noin 1.5%:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana natriumnaprokseenia ei pitäisi käyttää, ellei ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää natriumnaprokseenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

NSAID-lääkkeiden, mukaan lukien naprokseenin, käyttö raskausviikolla 20 tai myöhemmin raskauden aikana voi aiheuttaa sikiön munuaisten vajaatoimintaa, joka voi johtaa lapsiveden määrän vähenemiseen. Tämä voi esiintyä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja on yleensä palautuva lopetettaessa hoito. Lisäksi on raportoitu valtimotiehyen (ductus arteriosus) kuroumaa hoidon seurauksena raskauden toisella kolmanneksella. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. Tämän takia naprokseenia ei pidä käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää naprokseenia, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Raskaudenaikaista lapsiveden ultraäänitutkimusta tulee harkita, mikäli altistus naprokseenille on kestänyt useita päiviä 20. raskausviikosta eteenpäin. Naprokseenin käyttö tulee keskeyttää, mikäli todetaan lapsiveden väheneminen tai valtimotiehyen (ductus arteriosus) kurouma.

Aikaisin raskauden aikana alkaneen lapsiveden määrän vähenemisen komplikaatioita voivat olla esimerkiksi raajojen jäykistymät ja viivästynyt keuhkojen kypsyminen. Joissakin markkinoille saattamisen jälkeisissä tapauksissa, joissa vastasyntyneen munuaistoiminta oli heikentynyt, tarvittiin invasiivisia toimenpiteitä, kuten verenvaihtoa tai dialyysia.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen (katso yllä);

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

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

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

Synnytyt

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

Imetyt

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Naprokseenin aiheuttamat haittavaikutukset ilmenevät lähinnä ruuansulatuskanavan alueella sekä keskushermostohaittavaikutuksina, ja ne ovat yleensä annoksesta riippuvaisia.

b) Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tulehduskipulääkkeiden ja naprokseenin käytön yhteydessä.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa MedRA-elinjärjestelmä- ja esiintyvyyssuokkien mukaisesti.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti:

Hyvin yleinen ($> 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen	Närästys, dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
---------------	--

Yleinen	Verenvuoto, haavaumat
---------	-----------------------

Melko harvinainen	Perforaatiot, veriokseksennus, veriulosteet, suutulehdus, haavaisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen
-------------------	--

Hyvin harvinainen	Sylkirauhastulehdus, haimatulehdus
-------------------	------------------------------------

Infektiot

Hyvin harvinainen	Aseptinen meningiitti, pyreksia (vilunväristykset ja kuume)
-------------------	---

Veri ja imukudos

Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, eosinofilia, leukosytopenia, trombosytopenia
-------------------	--

Immuunijärjestelmä

Yleinen	Mustelma, kutina, purppura
---------	----------------------------

Hyvin harvinainen	Anafylaktoidiset reaktiot, angioneuroottinen ödeema, turvotus, hengenahdistus
-------------------	---

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen	Hyperkalemia
-------------------	--------------

Psyykkiset häiriöt

Yleinen	Unettomuus
---------	------------

Melko harvinainen	Masennus, epänormaalit unet
-------------------	-----------------------------

Hermosto

Yleinen	Huimaus, päänsärky, pyöritys
---------	------------------------------

Melko harvinainen	Keskittymiskyvyttömyys, silmämunan takainen näköhermotulehdus, kouristukset, kognitiivinen toimintahäiriö
-------------------	---

Hyvin harvinainen	Uneliaisuus
-------------------	-------------

Silmät

Yleinen	Näköhäiriöt
---------	-------------

Harvinainen	Sarveiskalvon sameus, näköhermon nystyn tulehdus tai turvotus
-------------	---

Kuulo ja tasapainoelin

Yleinen	Kuulon heikkeneminen, kuulohäiriöt, tinnitus, heitehuimaus
---------	--

Sydän

Melko harvinainen	Sydämentykytys
-------------------	----------------

Hyvin harvinainen	Sydämen vajaatoiminta, sydäninsuffiensi
-------------------	---

Verisuonisto

Hyvin harvinainen	Valtimotukokset (esim. sydäninfarkti tai aivohalvaus), hypertensio, vaskuliitti
-------------------	---

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen	Astma, eosinofiilinen pneumoniitti, keuhkopöhö
-------------------	--

Maksa ja sappi

Melko harvinainen	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset
-------------------	---

Hyvin harvinainen	Fataali maksatulehdus, keltaisuus
-------------------	-----------------------------------

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen	Äkilliset ihottumat, allergiset ihottumat, hikoilu
---------	--

Melko harvinainen	Hustenlähtö
-------------------	-------------

Harvinainen	Valoyliherkkyysoireet, jotka muistuttavat kroonista ihoporfyriaa tai epidermolysis bullosaa
-------------	---

Hyvin harvinainen	Rakkuloivat ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eosinofilia ja systeemisiä oireita aiheuttava lääkereaktio (DRESS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi, epidermaalinen nekrolyysi, eryteema multiforme, kyhmyruusu, lääkeihottuma, punajäkälä, märkärakkulainen reaktio, punahukka (SLE), urtikaria
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Harvinainen	Lihaskipu, lihasheikkous
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Melko harvinainen	Interstitiaalinfriitti, nefrootinen oireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta
Hyvin harvinainen	Munuaissyntykuolio, verivirtsaisuus, munuaissairaus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
Melko harvinainen	Naisten hedelmättömyys, kuukautishäiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Melko harvinainen	Jano, huonovointisuus
<i>Tutkimukset</i>	
Melko harvinainen	Seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuskanava:

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

Infektiot:

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

Sydän ja verisuonisto:

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

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

Iho ja ihonalainen kudokset:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Natriumnaprokseeni on naprokseenin natriumsuola. Naprokseeni on propionihappojohdannainen. Sen kemiallinen nimi on (+)-6-metoksi-alfa-metyyli-2-naftaleenietikkahappo. Lääkkeen tulehdusta lievittävä vaikutus on todettu kliinisissä tutkimuksissa ja eläinkokeissa. Miranax estää prostaglandiinisynteesiä, mutta sen tarkkaa anti-inflammatorista vaikutusmekanismia ei tiedetä.

5.2 Farmakokinetiikka

Miranaxin nopean ja täydellisen imeytymisen ansiosta kliinisesti merkittäviä plasmapitoisuuksia ja kivunlievitystä saavutetaan 30 minuutin kuluessa annostelusta. Lääkkeen ottaminen ruokailun yhteydessä hidastaa imeytymisnopeutta, mutta ei vaikuta imeytyneeseen määrään. Maksimiplasmapitoisuus saavutetaan 1-2 tunnissa ruokailuajankohdasta riippuen. Naprokseenin puoliintumisaika on noin 14 tuntia. Jakautumistilavuus on noin 0,16 l/kg. Veressä naprokseenin pääasiallisesti muuttumattomassa muodossa ja suurelta osin (99 %) sitoutuneena albumiiniin. Naprokseeni metaboloituu maksassa ja erittyy munuaisten kautta. Noin 95 % naprokseenista erittyy virtsaan, pääasiassa muuttumattomana (< 1 %), 6-O-desmetyylinaprokseenina (< 1 %) tai näiden konjugaatteina (66-92 %). Pieniä määriä (< 3 %) erittyy myös ulosteeseen. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa naprokseenin erittyminen vähenee.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Lääke ei myöskään vaikuttanut rottien fertiiliteettiin tutkimuksissa, joissa sitä annettiin suun kautta 30 mg/kg vuorokaudessa urosrotille ja 20 mg/kg vuorokaudessa naarasrotille. Kun tiineinä oleville rotille annettiin suun kautta naprokseenia annoksilla 2, 10 ja 20 mg/kg vuorokaudessa tiineyden viimeisen kolmanneksen aikana, synnytys vaikeutui. Sama vaikutus on kuvattu myös aspiriinilla ja indometasiinilla.

Lääke ei myöskään ollut teratogeeninen tutkimuksissa, joissa sitä annettiin 20 mg/kg/vrk organogeneesivaiheen aikana rotille ja kaneille.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa, povidoni K 29/32, talkki, magnesiumstearaatti, Opadry YS-4216-väriaine, joka sisältää hypromelloosia, titaanioksidia, makrogoli 6000:ta ja indigokarmiinalumiinilakkaa.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 30 ja 50 tabletin läpipainopakkaukset. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Atnabs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10830

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. marraskuuta 1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.11.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Miranax 550 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Natriumnaproxen 550 mg motsvarande 500 mg naproxen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Mörkblå, avlång, konvex, filmdragerad tablett (storlek 19 x 9 mm) med brytskåra och märkning ”NPS 550” på tablettens ena sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit (arthritis rheumatoides, inklusive juvenil reumatoid artrit), artros (osteoarthrosis, arthrosis deformans), fibromyalgi, posttraumatiska inflammations- och smärttillstånd. Ankyloserande spondylit (spondylitis ancylopoetica). Gikt. Dysmenorré utan organisk orsak. Förebyggande behandling och anfallsbehandling vid migrän. Menorrhagi hos kvinnor som använder spiral. Odontologiska posttraumatiska och postoperativa inflammations-, svullnads- och smärttillstånd.

4.2 Dosering och administreringsätt

275–550 mg två gånger dagligen.

Dysmenorré och migrän. 550 mg vid första tecken, högst 1 375 mg/dag.

Underhållsdos. 550–1 100 mg/dag som engångsdos eller uppdelad i två doser.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot naproxen, natriumnaproxen eller mot något innehållsämne i läkemedlet.

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

Svår hjärtsvikt.

Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation i samband med användning av NSAID.

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

Tredje trimestern av graviditet.

Barn under 5 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Naproxen ska inte användas i kombination med andra NSAID-läkemedel, inklusive COX-2-specifika

NSAID-läkemedel, dvs. coxiber.

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

Äldre patienter:

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar i samband med NSAID-behandling, speciellt gastrointestinal blödning och perforation, vissa med fatal utgång.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter:

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertoni och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av coxiber och vissa NSAID-läkemedel (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Även om nuvarande data tyder på att användning av naproxen (1 000 mg/dag) kan medföra en lägre risk, kan den inte helt uteslutas.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med naproxen efter noggrant övervägande. Liknande övervägande ska också göras innan långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes, rökning) påbörjas.

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, vilka kan vara fatala, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID och har inträffat oavsett behandlingstid, med eller utan varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

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

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

Behandling med Miranax ska utsättas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration.

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

Enligt en studie tolererades naproxen i allmänhet väl av patienter med reumatoid artrit som hade en anamnes på dysfunktion i övre magtarmkanalen och/eller som inte tolererade andra vanligt använda NSAID-läkemedel.

Hudreaktioner:

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons

Syndrom, läkemedelsreaktion som orsakar eosinofili och systemiska symtom (DRESS) eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Patienter har högst risk att drabbas av dessa biverkningar i början av behandlingen. De flesta av dessa biverkningar har inträffat under den första behandlingsmånaden. Behandlingen med Miranax ska utsättas vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

Effekter på njurarna

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

Naproxen ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion eller anamnes på njursjukdom, eftersom det hämmar syntesen av prostaglandiner. Försiktighet ska även iaktas vid behandling av patienter med sjukdomar som orsakar en minskning i blodvolym och blodflöde i njurarna. Njurprostaglandiner upprätthåller blodflödet i njurarna. Hos sådana patienter kan administrering av Miranax orsaka en dosberoende minskning av njurprostaglandinbildningen och påskynda framväxt av njursvikt. Risken för dessa reaktioner är högst hos äldre patienter och patienter som behandlas med diuretika, ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonister samt hos patienter med nedsatt njurfunktion, hypovolemi, hjärtsvikt, leverdysfunktion eller saltutarmning. I allmänhet återställs utgångsläget för njurfunktionen när behandling med Miranax har avslutats. Hos sådana patienter ska natriumnaproxen användas med försiktighet, och det är lämpligt att övervaka koncentrationen av serumkreatinin och/eller kreatininclearance samt att se till att patienterna är tillräckligt hydrerade. Dosminskning bör övervägas för att undvika eventuell överdriven ackumulering av metaboliter.

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

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

Effekter på blodet

Miranax hämmar trombocytaggregationen och förlänger blödningstiden. Detta bör beaktas när blödningstiderna fastställs. Patienter med koagulationsstörningar eller som behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen bör övervakas noggrant under behandlingen med Miranax.

Anafylaktiska reaktioner

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

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

Effekter på levern

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

Steroider

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

Effekter på ögonen

Studier har inte visat ögonförändringar som beror på naproxen. I sällsynta fall har allvarliga ögoneffekter rapporterats, bl.a. papillit och papillödem samt optikusneurit, hos patienter behandlade

med naproxen. Orsakssambandet har inte kunnat fastställas. Patienter som drabbas av synstörningar i samband med behandling med Miranax bör kontakta en ögonläkare.

Effekter på fertilitet

Användning av natriumnaproxen kan minska fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. Hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller genomgår undersökning angående infertilitet bör utsättning av natriumnaproxen övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Antikoagulantia: NSAID kan potentiella effekten av antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4). Naproxen minskar trombocytaggregationen och förlänger blödningstiden. Detta bör beaktas vid bestämning av blödningstid.

Acetylsalicylsyra: Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen under en längre tid än en dag 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.

Trombocytaggregationshämmare och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av antacida eller kolestyramin eller föda kan bromsa absorptionen av Miranax, men påverkar inte absorptionsgraden.

Naproxen binder i hög grad till plasmaalbumin. Därför är interaktioner med andra läkemedel som binder till albumin i princip möjliga. Sådana är bl.a. kumarinantikoagulantia, sulfonureider, hydantoiner, acetylsalicylsyra och andra NSAID-läkemedel. Patienter som får fenytoin, sulfonamid eller sulfonyleurea samtidigt bör övervakas och vid behov bör dosen justeras.

Miranax bör ges med försiktighet samtidigt med probenecid eftersom denna kombination har rapporterats öka plasmakoncentrationen av naproxen och förlänga dess halveringstid.

Försiktighet ska också iaktas när metotrexat eller litium ges samtidigt med Miranax, eftersom naproxen har visat sig minska clearance av dessa läkemedel och därmed potentiellt öka deras toxicitet.

Antiinflammatoriska läkemedel kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Risk för ytterligare nedsättning av njurfunktion finns för patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerad patient och äldre patient) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister ges samtidigt med cyklooxigenashämmare. Detta kan leda till akut njursvikt som vanligen är reversibel. Kombinationen av NSAID och ACE-hämmare/angiotensin-II-antagonister ska användas med försiktighet, särskilt för äldre. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen.

Miranax kan störa bestämningen av 17-ketogena steroider och 5-HIAA i urinen, och därför bör behandlingen tillfälligt avbrytas 48 timmar före provtagningen.

Interaktion mellan Miranax och ciklosporin är möjlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på att intag av en

prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet ökar risken för missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschisis hos fostret. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad förstörelse av äggceller (både före och efter implantation) och ökad fosterdödlighet. Ökad förekomst av missbildningar (bl.a. kardiovaskulära) har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Efter den 20:e graviditetsveckan kan användningen av Miranax orsaka oligohydramnios på grund av fostrets njursvikt. Detta kan inträffa kort efter påbörjad behandling och vänder vanligtvis när behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om förträngning av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, varav de flesta försvann efter avslutad behandling. Därför att, under den första och andra trimestern av graviditeten ska Miranax användas endast då det är absolut nödvändigt. Om Miranax används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första/andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för Miranax under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Miranax 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 hypertoni)
- nedsatt njurfunktion (se ovan).

Användning av prostaglandinsynteshämmare i slutet av graviditeten kan utsätta modern och den nyfödda för:

- hämning av aggregation av blodplättar och eventuell förlängning av blödningstiden, även vid låga doser.
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Ovanstående medför att natriumnaproxen är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

Förlossning

Miranax rekommenderas inte under förlossningen. Miranax kan genom hämning av prostaglandinsyntesen ha en skadlig effekt på fostrets blodcirkulation, hämma kontraktioner i livmodern och öka risken för blödning i livmodern.

Amning

Cirka 1 % av moderns plasmakoncentration av naproxen har påvisats utsöndras i bröstmjolk. På grund av eventuella biverkningar hos det nyfödda barnet rekommenderas inte användning av Miranax under amning.

Fertilitet

Användning av natriumnaproxen kan minska fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. Hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller genomgår undersökning angående infertilitet bör utsättning av naproxenbehandling övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hos vissa patienter kan Miranax orsaka dåsighet, yrsel, sömnlöshet eller depression. Dessa eller andra liknande biverkningar kan påverka utförandet av uppgifter som kräver noggrannhet.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar orsakade av naproxen förekommer främst inom det gastrointestinala området samt i centrala nervsystemet, och är vanligen dosberoende.

b) Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i samband med användning av NSAID och naproxen.

Biverkningarna listas nedan enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvens.

Frekvenserna har angetts enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Magtarmkanalen

Mycket vanliga	Halsbränna, dyspepsi, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning
Vanliga	Blödning, sår
Mindre vanliga	Perforationer, blodkräkningar, blodiga avföringar, muninflammation, förvärrad ulcerös kolit och Crohns sjukdom
Mycket sällsynta	Spottkörtelinflammation, inflammation i bukspottkörteln
Infektioner	
Mycket sällsynta	Aseptisk meningit, pyrexia (frossa och feber)
Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, eosinofili, leukocytopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
Vanliga	Blåmärken, klåda, purpura
Mycket sällsynta	Anafylaktoida reaktioner, angioneurotiskt ödem, svullnad, andnöd
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	Hyperkalemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömlöshet
Mindre vanliga	Depression, onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk, rotatorisk yrsel
Mindre vanliga	Brist på koncentrationsförmåga, optikusneurit, kramper, kognitiv dysfunktion
Mycket sällsynta	Dåsighet
Ögon	
Vanliga	Synstörningar
Sällsynta	Grumlig hornhinna, papillit och papillödem
Öron och balansorgan	
Vanliga	Hörselnedsättning, hörselstörningar, tinnitus, svindel
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtklappning
Mycket sällsynta	Nedsatt hjärtfunktion, hjärtinsufficiens
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Arteriella trombosor (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke), hypertoni, vaskulit
Andningsvägar, bröstorgans och mediastinum	
Mindre vanliga	Astma, eosinofil pneumoni, lungödem
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Onormala leverfunktionstest
Mycket sällsynta	Fatal hepatit, gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Akuta utslag, allergiska utslag, svettning
Mindre vanliga	Håravfall
Sällsynta	Ljuskänslighetsreaktioner som liknar kronisk hudporfyri eller epidermolysis bullosa
Mycket sällsynta	Bullösa reaktioner inklusive Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, epidermal nekrolys, erythema multiforme, knölrös, läkemedelsutslag, lichen ruber planus, pustulös reaktion, systemisk lupus erythematosus (SLE), urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta	Muskelsmärta, muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, nedsatt njurfunktion

Mycket sällsynta	Njurpapillnekros, hematuri, njursjukdom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Infertilitet hos kvinnor, menstruationsrubbingar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Törst, sjukdomskänsla
Undersökningar	
Mindre vanliga	Förhöjda serumkreatininnivåer

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Magtarmkanalen:

Följande biverkningar har rapporterats i samband med användning av NSAID och naproxen: Inflammation, blödning (ibland fatal, särskilt hos äldre), sår, perforationer och obstruktion i övre och nedre magtarmkanalen. Esofagit, gastrit, pankreatit, stomatit. Förvärrad ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Halsbränna, dyspepsi, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, blodkräkningar, blodiga avföringar.

Infektioner och infestationer:

Fall av aseptisk meningit har rapporterats (särskilt hos patienter med autoimmuna sjukdomar såsom systemisk lupus erythematosus, blandad bindvävsjukdom) med symtom som nackstelhet, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller förvirring.

Hjärtat och blodkärl:

Vid användning av NSAID har svullnad, högt blodtryck och nedsatt hjärtfunktion rapporterats.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID-läkemedel (särskilt vid höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Hud och subkutan vävnad:

Om hudskador, blåsor eller andra symtom på pseudoporfyri förekommer, ska behandlingen avbrytas och patienten övervakas.

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

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom på betydande överdosering av naproxen är yrsel, dåsighet, smärta i epigastriet, magbesvär, dålig matsmältning, illamående, övergående förändringar i leverfunktionen, brist på protrombin i blodet, funktionsstörning i njurarna, metabolisk acidosis, andningsstillestånd, förvirring eller kräkningar. Eftersom Miranax absorberas snabbt bör en tidig, hög koncentration av naproxen i blodet vara förutsägbar. Några patienter har haft kramper, men orsakssambandet med naproxen är oklart.

Överdoser behandlas med ventrikelsköljning och genom att upprätthålla de viktiga vitala funktionerna. Djurstudier visar att aktivt kol (50–100 g blandat i vatten) administrerat omedelbart under 15 minuter, inom två timmar efter överdosering, minskar absorptionen av naproxen avsevärt. Hemodialys minskar inte plasmakoncentrationen av naproxen, på grund av den höga graden av plasmaproteinbindning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Rörelseapparaten: antiinflammatoriska och antireumatiska medel *ATC-kod:* M01AE02

Natriumnaproxen är ett natriumsalt av naproxen. Naproxen är ett derivat av propionsyra. Dess kemiska beteckning är (+)-6-metoxi-alfa-metyl-2-naftalenättiksyra. Läkemedlets anti-inflammatoriska effekt har påvisats i kliniska studier och djurstudier. Miranax hämmar prostaglandinsyntesen, men dess exakta anti-inflammatoriska verkningsmekanism är okänd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tack vare den snabba och fullständiga absorptionen av Miranax uppnås kliniskt relevanta plasmakoncentrationer och smärtlindring inom 30 minuter efter administrering. Intag av föda minskar absorptionshastigheten men påverkar inte den absorberade mängden. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1–2 timmar beroende på måltidstidpunkten. Naproxens halveringstid är cirka 14 timmar. Distributionsvolymen är cirka 0,16 l/kg. I blodet är naproxen huvudsakligen i oförändrad form och i hög grad (99 %) bundet till albumin. Naproxen metaboliseras i levern och utsöndras via njurarna. Cirka 95 % av naproxen utsöndras i urinen, huvudsakligen oförändrat (< 1 %), som 6-O-desmetylnaproxen (< 1 %) eller som deras konjugat (66–92 %). Små mängder (< 3 %) utsöndras också i avföringen. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion minskar utsöndringen av naproxen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Naproxen var inte karcinogent i en två år lång studie där naproxen gavs 8, 16 och 24 mg/kg dagligen i samband med föda.

Mutagenitet undersöktes i fem cellinjer av *Salmonella typhimurium* och i en cellinje av *Saccharomyces cerevisiae* samt med lymfomtest hos mus. Naproxen var inte mutagent i dessa test.

Dessutom påverkade läkemedlet inte fertiliteten hos råttor i studier där oralt administrerat läkemedel gavs till hanråttor (30 mg/kg dagligen) och till honråttor (20 mg/kg dagligen). Efter oral administrering av naproxen till dräktiga råttor vid doser på 2, 10 och 20 mg/kg dagligen under den sista trimestern av dräktigheten var förlossningen svårare. Samma effekt har också beskrivits med acetylsalicylsyra och indometacin.

Läkemedlet var inte heller teratogent i studier där 20 mg/kg/dygn administrerades till råttor och kaniner under organogenesen.

Naproxen har getts till flera djurarter. De viktigaste biverkningarna som observerats är irritation och sår i magtarmkanalen samt peritonit till följd av detta. Liknande fynd har också rapporterats för andra antiinflammatoriska läkemedel såsom acetylsalicylsyra, ibuprofen och indometacin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, povidon K 29/32, talk, magnesiumstearat, Opadry YS-4216-färgämne som innehåller hypromellos, titandioxid, makrogol 6000 och indigokarmina luminiumlack.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistarförpackningar med 10, 30 och 50 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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10830

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 november 1992
Datum för den senaste förnyelsen: 25 november 2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AVPRODUKTRESUMÉN

23.03.2023