

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epromul, 220 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 220 mg naprokseennaatriumi (vastab 200 mg naprokseenile).

INN. *Naproxenum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Sinised ovaalsed kaksikkumerad tabletid, pikkus 13 mm ja laius 7,1 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Täiskasvanud ja 16-aastased ning vanemad noorukid:

Nõrga kuni mõõduka valu lühiajaline ravi, näiteks:

- peavalu,
- hambavalu,
- lihasvalu,
- liigesvalu,
- seljavalu,
- menstruatsioonivalu.

Palaviku alandamine ja ülemiste hingamisteede infektsiooni või gripiga seotud valu sümptomaatiline ravi.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Kõrvaltoimeid saab leevendada, kui kasutada väikseimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on vajalik sümptomite kontrolli alla saamiseks (vt lõik 4.4).

*Täiskasvanud ja 16-aastased ning vanemad noorukid*

Üks tablett iga 8...12 tunni järel. Mõnedel patsientidel võib valuvaigistavat toimet tugevdada algannus kaks tabletti, millele 12 tunni pärast järgneb veel üks tablett.

Ööpäevane koguannus ei tohi ületada kolme tabletti.

Epromuli ei tohi valu raviks võtta kauem kui 7 päeva ja palaviku alandamiseks kauem kui 3 päeva.

*Eakad*

Eakatel on suurem risk tõsiste tagajärgedega kõrvaltoimete tekkeks. Kui ravi mittesteroidse põletikuvastase ainega (MSPVA) peetakse vajalikuks, tuleb kasutada kõige väiksemat efektiivset annust lühima võimaliku aja jooksul (vt lõik 4.4).

Suurte annuste manustamisel eakatele patsientidele on soovitatav ettevaatus, sest on alust arvata, et valguga seondumata naprokseeni kogus võib neil patsientidel olla suurem.

Uuringud viitavad, et kuigi eakatel naprokseeni kogukontsentratsioon plasmas ei muutu, on plasmavalkudega seondumata fraktsioon neil suurenenud. Selle leiu tähendus naprokseeni annustamisele ei ole teada. Nagu eakatel kasutatavate teistegi ravimite puhul, on mõistlik kasutada väikseimat toimivat annust.

Kahjustatud neerufunktsiooniga eakatel tuleb annust vähendada (vt lõik 4.4).

#### *Lapsed*

Epromuli ei ole soovitatav kasutada alla 16-aastastel lastel.

Ohutus selles vanuserühmas ei ole kindlaks tehtud.

#### *Neeru-, maksa- ja südamekahjustusega patsiendid*

Neerukahjustuse, maksakahjustuse ja/või südamepuudulikkusega patsientidel tuleb kaaluda väiksema annuse kasutamist.

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsiendid võivad naprokseeni kasutada ainult arsti järelevalve all.

Kui maksafunktsioon on kahjustatud, suureneb seondumata naprokseeni plasmakontsentratsioon.

Selle tähtsus on teadmata, aga suurte annuste kasutamisel on soovitatav ettevaatus.

Krooniline alkohoolne maksahaigus ja tõenäoliselt ka teised tsirroosivormid vähendavad naprokseeni plasmakontsentratsiooni, aga seondumata naprokseeni kontsentratsioon plasmas on suurem. Selle leiu tähendus naprokseeni annustamisele ei ole teada, kuid mõistlik on kasutada väikseimat toimivat annust.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Soovitatavalt võtta sisse söögi ajal või pärast sööki koos klaasitäie veega.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Anamneesis astma, urtikaaria või allergilist-tüüpi reaktsioonid pärast atsetüülalitsüülhappe või muu MSPVA võtmist, sest on võimalik ristuvate ülitundlikkusreaktsioonide teke. Need reaktsioonid võivad lõppeda surmaga. Sellistel patsientidel on teatatud rasketest anafülaksiaaladsetest reaktsioonidest naprokseenile.
- Anamneesis seedetrakti verejooks või perforatsioon seoses varasema raviga MSPVA-dega.
- Äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand ja/või verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu episoodi).
- Raske südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens alla 30 ml minutis) või maksapuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Naprokseen ei ole soovitatav seedetrakti valu raviks.

#### Üldised hoiatused

Epromuli kasutamist samal ajal teiste MSPVA-de, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitoritega, tuleb vältida.

Soovimatuid toimeid saab vähendada, kui kasutada väikseimat efektiivset annust lühima aja kestel, mis on vajalik sümptomite kontrolli alla saamiseks (vt lõik 4.2 ning allpool toodud seedetrakti ja kardiovaskulaarsed riskid).

Naprokseeni põletiku- ja palavikuvastased toimed võivad vähendada põletikku ja alandada palavikku, vähendades ka nende sümptomite diagnostilist väärtust.

#### Eakad

Eakatel on MSPVA-de kasutamisest tingitud kõrvaltoimete, eriti surmaga lõppeda võivate seedetrakti verejooksude ja perforatsioonide esinemissagedus suurem (vt lõik 4.2 ja seedetrakti riskid allpool).

#### Toimed seedetraktile

Surmaga lõppeda võivaid seedetrakti verejookse, haavandumist ja perforatsioone koos hoiatavate sümptomite või varem esinenud tõsiste seedetrakti häiretega (või ilma nendeta) on kirjeldatud ükskõik millal ravi ajal kõikide mittesteroidsete põletikuvastaste ainete puhul.

Kuigi naprokseen on tavaliselt hästi talutav, on teatatud seedetrakti verejooksu juhtudest. Seega ei tohi naprokseeni ilma arsti hoolika järelevalveta võtta patsiendid, kellel on anamneesis seedetrakti haigus.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni risk on suurem MSPVA-de suuremate annuste kasutamisel, patsientidel, kellel on anamneesis haavand, eriti kui see on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3), ja eakatel. Need patsiendid peavad alustama ravi väikseima olemasoleva annusega.

Sellistel patsientidel ja ka patsientidel, kes vajavad samal ajal raviks väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või muid ravimeid, mis tõenäoliselt suurendavad seedetrakti kahjustuste tekkeriski, tuleb kaaluda kombinatsioonravi koos protektiivsete ravimitega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid) (vt lõik 4.5).

Seedetrakti toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama mis tahes ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust), eriti kui need ilmnevad ravi algul.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samal ajal seedetrakti haavandi või verejooksu riski suurendavaid ravimeid, näiteks suukaudseid kortikosteroide, antikoagulante (nt varfariin), selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (nt paroksetiin, tsitalopraam) või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid (nt atsetüülsalitsüülhape ja klopidogreel) (vt lõik 4.5).

Kui naprokseeni saavatel patsientidel tekib seedetrakti verejooks või haavandumine, tuleb ravi katkestada.

MSPVA-dega ravitavatel patsientidel võib mis tahes ajal tekkida seedetraktiga seotud raske kõrvaltoime. Seedetrakti haavandite või verejooksu tekkerisk suureneb sõltuvalt naprokseeni kasutamise kestusest ja annuse suurusest. Seni tehtud uuringutes ei ole kindlaks tehtud ühtegi seedetrakti haavandi ja verejooksu tekkest ohustamata patsientide alamrühma. Kuid eakatel ja nõrgestatud isikutel on seedetrakti haavandumise või verejooksu osas ilmnenu halvem taluvus kui teistel. Enamik MSPVA-dest tingitud seedetraktiga seotud tõsistest kõrvaltoimetest on tekkinud selles patsientide populatsioonis.

Patsientidele, kellel on anamneesis seedetrakti haigus (haavandiline koliit, Crohni tõbi), tuleb MSPVA-sid manustada ettevaatlikult, sest nende haigus võib ägeneda (vt lõik 4.8).

#### Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Patsiente, kellel on anamneesis hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõduka raskusega südamepuudulikkus, tuleb asjakohaselt jälgida ja nõustada, sest seoses MSPVA-dega ravimisega on kirjeldatud vedelikupeetust, hüpertensiooni ja ödeemi.

Vähestel naprokseeni saavatel patsientidel on täheldatud kerget perifeerset turset. Kuigi metabolismi uuringutes ei ole naatriumi retentsioonist teatatud, on võimalik, et küsitava või kahjustatud südamefunktsiooniga patsientidel võib naprokseeni võttes olla suurem risk.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et koksiiibide ja mõnede MSPVA-de kasutamine, eriti suurtes annustes ja pikka aega, võib olla seotud arteriaalsete trombootiliste tüsistuste (nt müokardiinfarkt või insult) veidi suurenenud riskiga. Kuigi andmed viitavad, et naprokseeni kasutamisel (1000 mg ööpäevas) võib risk olla väiksem, ei saa teatavat riski välistada. Naprokseeni väikese annuse (220 mg kuni 660 mg ööpäevas) mõju kohta võimalikule tromboosiriskile ei ole kindlate järelduste tegemiseks piisavalt andmeid.

Südamekahjustusega patsiendid tohivad naprokseeni kasutada ainult väga ettevaatlikult ja arsti järelevalve all.

Patsiente, kellel on halvasti ravile alluv hüpertensioon, südame paispuudulikkus, kindlakstehtud südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus, tohib naprokseeniga ravida ainult pärast hoolikat kaalutlemist.

#### Toimed neerudele

Naprokseeniga seoses on teatatud kahjustatud neerufunktsioonist, neerupuudulikkusest, ägedast interstitsiaalsest nefriidist, hematuuriast, proteiinuuriast, neerude papillaarsest nekroosist ja üksikutest nefrootilise sündroomi juhtudest.

#### *Prostaglandiinide vähenenud produktsiooniga seotud neerupuudulikkus*

MSPVA-de manustamine võib põhjustada annusest sõltuvat prostaglandiinide moodustumise vähenemist ja esile kutsuda neerupuudulikkuse. Selle reaktsiooni tekkerisk on suurim patsientidel, kellel on kahjustatud neerufunktsioon, südamekahjustus, maksafunktsiooni häire, ning eelkõige pikaajalise ravi korral diureetikume võtvatel patsientidel ja eakatel. Hoolitseda tuleb ka selle eest, et diurees oleks piisav. Vähenenud renaalse perfusiooni korral on soovitatav hinnata neerufunktsiooni enne ravi alustamist naprokseeniga ja ravi ajal (vt ka lõik 4.3).

#### *Kasutamine neerufunktsiooni häirega patsientidel*

Kuna naprokseen eritub peamiselt (95%) glomerulaarfiltratsiooni teel uriiniga, tuleb seda neerufunktsiooni häirega patsientidel kasutada suure ettevaatusega ning neil patsientidel on soovitatav jälgida seerumi kreatiniinisaldust ja/või kreatiini kliirensit. Naprokseen on vastunäidustatud patsientidele, kellel kreatiini kliirensi algväärtused on alla 30 ml/min.

Kuna naprokseen seondub suures ulatuses valkudega, ei vähenda hemodialüüs naprokseeni plasmakontsentratsiooni.

MSPVA-de kasutamise tagajärjel võib neerufunktsioon halveneda.

Teatud patsientidel, eriti neil, kellel võib esineda neerude vereringe häireid, näiteks ekstratsellulaarse vedelikumahu vähenemise, maksatsirroosi, piiratud naatriumitarvitamise, südame paispuudulikkuse või olemasoleva neeruhaiguse tõttu, tuleb neerufunktsiooni hinnata enne ravi alustamist naprokseeniga ja ravi ajal. Sellesse kategooriasse võivad kuuluda ka mõned eakad patsiendid, kellel võib eeldada neerufunktsiooni häireid, samuti diureetikume kasutavad patsiendid. Neil patsientidel tuleb naprokseeni metaboliitide võimaliku liigkuhjumise vältimiseks kaaluda ööpäevase annuse vähendamist.

#### Maksafunktsiooni kahjustus

Nagu ka teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite puhul, võib vereanalüüsides ilmnedu ühe või mitme maksafunktsiooni näitaja kõrvalekalle. Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates võivad tekkida ülitundlikkuse tagajärjel ega pruugi olla seotud otsese toksilise toimega. Nagu teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite puhul, on ka seoses selle ravimiga teatatud rasketest maksareaktsioonidest, sealhulgas ikterusest ja hepatiidist (mõned hepatiidijuhud on lõppenud surmaga). On teatatud ristuvatest reaktsioonidest.

### Hematoloogilised toimed

Naprokseen vähendab trombotsüütide agregatsiooni ja pikendab veritsusaega. Veritsusaja määramisel tuleb selle toimega arvestada.

Hüübimishäiretega või hemostaasi pärssivaid ravimeid saavaid patsiente tuleb naprokseeni sisaldavate ravimite manustamisel hoolikalt jälgida.

Suure veritsusriskiga patsientidel või neil, kes saavad täiemahulist antikoagulantravi (näiteks kumariini või hepariini derivaatidega), võib samal ajal naprokseeni sisaldavaid ravimeid võttes olla suurem veritsusrisk. Sellisel juhul tuleb kaaluda kasu ja riski suhet.

### Respiratoorsed häired

Manustamisel bronhiaalastmat põdevatele patsientidele või neile, kelle on anamneesis varasem bronhiaalastma, on vajalik ettevaatus, sest on teatatud, et MSPVA-d kutsuvad sellistel patsientidel esile bronhospasmi.

### Anafülaktilised (anafülaktoidsed) reaktsioonid

Eelsoodumusega isikutel võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid. Anafülaktilised (anafülaktoidsed) reaktsioonid võivad tekkida nii neil patsientidel, kellel on anamneesis ülitundlikkus või kokkupuude atsetüülsalitsüülhappe, muu mittesteroidse põletikuvastase ravimi või naprokseeni sisaldava ravimi suhtes, kui ka neil, kellel neid anamneesis ei ole. Reaktsioonid võivad tekkida ka isikutel, kellel on anamneesis angioödem, bronhospastilised reaktsioonid (nt astma), riniit ja ninapolüübid. Anafülaktoidsed reaktsioonid, nagu anafülaksia, võivad lõppeda surmaga.

### Steroidid

Steroide võtvad patsiendid ei tohi arsti järelevalveta naprokseeni võtta. Kui ravi ajal steroidide manustamine ära jätta või annust vähendada, tuleb seda teha aeglaselt ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete mis tahes nähtude suhtes, sealhulgas neerupealiste puudulikkus ja artriidi sümptomite ägenemine.

### Toimed silmadele

Uuringud ei ole näidanud naprokseeni manustamisega seotud muutusi silmas. Harvadel juhtudel on teatatud MSPVA-de, sealhulgas naprokseeni kasutamise seoses tekkinud silmahäiretest, sealhulgas papilliit, retrobulbaarne nägemisnärvipõletik ja papillödem, kuigi ei ole võimalik kindlaks teha otsest põhjuse-tagajärje seost; sellega seoses tuleb naprokseeni ravitavatele patsientidele, kellel tekivad nägemishäired, teha oftalmoloogiline läbivaatus.

### Dermatoloogilised toimed

Väga harva on seoses MSPVA-de kasutamise kirjeldatud tõsiseid, mõnel juhul surmaga lõppenud nahareaktsioone, sealhulgas eksfoliativset dermatiiti, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi (vt lõik 4.8). Suurim risk nende nahareaktsioonide tekkeks paistab olevat varases ravijärgus: enamikul juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuste või mis tahes muude ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb naprokseeni manustamine katkestada.

### Süsteemne erütematoosne luupus ja sidekoehaiguse segavorm

Süsteemse erütematoosse luupuse (SEL) ja sidekoehaiguste segavormidega patsientidel võib aseptilise meningiidi risk olla suurenenud (vt lõik 4.8).

### Naiste fertiilsusega seotud ettevaatusabinõud

Naprokseen võib põhjustada naiste fertiilsuse häireid ja ravimit ei soovitata rasestuda soovivatele naistele (vt lõik 4.6).

Naistel, kellel esinevad raskused rasestumisel või keda uuritakse viljatuse tõttu, tuleb kaaluda naprokseeni kasutamise lõpetamist.

### Kombinatsioon teiste MSPVA-dega

Naprokseeni sisaldavate ravimite ja teiste MSPVA-de, sealhulgas ibuprofeeni, tsüklooksügenaas-2 selektiivsete inhibiitorite või aspiriini kombinatsiooni manustamine ei ole soovitatav, sest MSPVA-dega seotud tõsiste kõrvaltoimete kumulatiivne risk on suurem (vt lõik 4.5).

### Mõjud analüüsidele

Enne neerupealiste funktsiooni hindamiseks tehtavat analüüsi tuleb ravi naprokseeniga 48 tunniks katkestada. Naprokseeni tõttu võivad mõned analüüsid anda valetulemuse ka 5-hüdroksüindooläädikhappe määramisel uriinis (vt lõik 4.5).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Naprokseeni ei tohi võtta koos teiste ravimitega, välja arvatud juhul, kui nii on soovitanud arst või apteeker.

Kuna mõnedel patsientidel on teatatud koostoimete tekkest, tuleb hoolikas olla patsientidega, keda ravitakse ükskõik millise järgmistest ravimitest.

### Ravimitevahelised koostoimed

*Muud valuvaigistid: sealhulgas tsüklooksügenaas-2 selektiivsed inhibiitorid (nt tselekoksiib)*

Vältida tuleb kahe või enama MSPVA (sealhulgas atsetüülsalitsüülhape) samaaegset kasutamist, sest see võib suurendada kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 4.4).

*Hüpertensioonivastased:* nõrgeneb hüpertensioonivastane toime.

Naprokseen ja teised MSPVA-d võivad suurendada ACE inhibiitoritega seotud neerukahjustuse tekkeriski.

*Diureetikumid*

Võivad vähendada diureetilist toimet. On kirjeldatud mõnede selle klassi ravimite pärssivat mõju furosemiidi natriureetilisele toimele. Diureetikumid võivad suurendada MSPVA-de nefrotoksilisuse riski.

*Südameglükosiidid*

MSPVA-d võivad ägestada südamepuudulikkust, vähendada GFR-i ja suurendada glükosiidide sisaldust plasmas.

*Liitium*

Liitiumi vähenenud renaalne eritumine viib liitiumi plasmakontsentratsiooni suurenemisele.

*Metotreksaat*

Metotreksaadi vähenenud eritumine võib tugevdada selle toksilisust.

*Tsüklosporiin*

Suurenenud nefrotoksilisuse risk.

*Mifepristoon*

MSPVA-sid ei tohi kasutada 8...12 päeva pärast mifepristooni manustamist, sest MSPVA-d võivad mifepristooni toimet nõrgendada.

*Kortikosteroidid*

Seedetrakti haavandumise või verejooksu suurenenud tekkerisk (vt lõik 4.4).

#### *Antikoagulandid ja sulfonüüluurea*

MSPVA-d võivad tugevdada antikoagulantide (näiteks varfariin, atsenokumarool ja hepariin) toimet (vt lõik 4.4).

Naprokseeni ja antikoagulantidega või sulfonüüluureatega tehtud kliinilistes uuringutes ei ole koostoimeid täheldatud, kuid sellele vaatamata on soovitatav ettevaatus, sest on esinenud koostoimeid teiste selle klassi mittesteroidsete ainetega.

#### *Antitrombotsütaarsed ravimid ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)*

Suurenenud risk seedetrakti verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).

#### *Kinoloogid*

Loomkatsete andmed viitavad sellele, et MSPVA-d võivad suurendada kinoloogidega seotud krampide riski. MSPVA-sid ja kinoloone (nt tsiprofloksatsiini) võtvatel patsientidel võib esineda suurenenud risk krampide tekkeks.

#### *Probenetsiid*

Samaaegne probenetsiidi manustamine pärsib neerutuubulites naprokseeni eritumist, suurendades naprokseeni plasmakontsentratsiooni ja pikendades poolväärtusaega.

#### *Takroliimus*

MSPVA-de manustamisel koos takroliimusega on võimalik suurem nefrotoksilisuse risk.

#### *Zidovudiin*

MSPVA-de manustamisel koos zidovudiiniga on võimalik suurem hematoloogilise toksilisuse risk. On tõendeid hemartroosi ja hematoomi riski suurenemisest HIV(+) hemofiiliahaigetel, keda ravitakse samal ajal zidovudiini ja ibuprofeeniga.

#### *Bisfosfonaadid*

Bisfosfonaatide ja MSPVA-de kooskasutamine võib suurendada mao limaskesta kahjustuste riski.

#### *Antatsiidid ja kolestüramiin*

Antatsiidide ja kolestüramiiniga koosmanustamisel võib pikeneda naprokseeni imendumisaeg, kuid see ei mõjuta imendumise ulatust. Naprokseeni tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli kuni kuus tundi pärast kolestüramiini.

#### *Atsetüülsalitsüülhape*

Kliinilised farmakodünaamilised andmed näitavad, et samaaegne naprokseeni kasutamine rohkem kui ühe järjestikuse ööpäeva jooksul võib inhibeerida madalas annuses manustatava atsetüülsalitsüülhappe toimet trombotsüütide aktiivsusele, mis võib püsida kuni mitu päeva pärast ravi lõpetamist naprokseeniga. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada.

Naprokseen seondub ulatuslikult plasmavalkudega ja kui samal ajal antakse antikoagulante, hüdantoiine, teisi MSPVA-sid, atsetüülsalitsüülhapet või ulatuslikult valkudega seonduvaid sulfoonamiide, võib tagajärg olla nende ravimite üleannustamine.

Naprokseeniga samal ajal hüdantoiini, sulfoonamiidi või sulfonüüluureat saavaid patsiente tuleb jälgida ja vajaduse korral annust kohandada.

#### Koostoime toiduga

Toit võib pikendada naprokseeni imendumisaega, kuid ei mõjuta imendumise ulatust.

#### Mõju laboratoorsetele analüüsidele

Naprokseeni manustamine soovitatakse katkestada 48 tundi enne neerupealiste funktsiooni uuringuid, sest ravim võib mõjutada 17-ketogeensete steroidide sisaldust. Naprokseeni tõttu võivad mõned analüüsid anda valetulemuse 5-hüdroksüindooläädikhappe määramisel uriinis.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib kahjulikult mõjutada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad, et prostaglandiini sünteesi inhibiitorite kasutamine varases rasedusjärgus suurendab raseduse katkemise ja südame väärarendite riski. Kardiovaskulaarsete väärarendite absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt ligikaudu 1,5%-ni. Arvatakse, et risk suureneb annuse suurenedes ja ravi pikenedes. Loomkatsetes on näidatud, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite manustamine suurendab loodete pre- ja postimplantatsioonilist hukkumist ning embrüote ja loodete suremust. Peale selle on teatatud erinevate väärarendite, sealhulgas kardiovaskulaarsete väärarendite suurenenud esinemissagedusest loomadel, kellele manustati organogeneesi perioodil prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid. Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei tohi naprokseeni kasutada, kui selleks puudub ilmne vajadus. Kui naprokseeni kasutab naine, kes püüab rasestuda, või kasutab ta seda raseduse esimesel ja teisel trimestril, peab annus olema võimalikult väike ning ravi võimalikult lühiajaline.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (koos arterioosjuha enneaegse sulgumise ja pulmonaalhüpertensiooni kujunemisega);
- neerufunktsiooni häireid, mis võib viia neerupuudulikkuse ja oligohüdrarnioni tekkele;

ning raseduse lõpus emal ja vastündinul:

- võimalikku veritsusaja pikenedes – trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime, mis võib ilmneda ka väga väikeste annuste korral;
- emaka kontraktsioonide pärssumist, mis võib põhjustada sünnituse hilinemist või pikenedes.

Seetõttu on naprokseen raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

### Imetamine

Praegu olemasolevate piiratud hulga uuringute andmetel võivad MSPVA-d väga väikestes kontsentratsioonides eritada rinnapiima. Naprokseeni/MSPVA-de kasutamist imetavatel patsientidel tuleb vältida.

### Fertiilsus

Nagu kõikide teadaolevate tsüklooksügenaasi/prostaglandiini sünteesi inhibiitorite ravimite kasutamine, nii võib ka naprokseen põhjustada fertiilsuse häireid ja seda ei soovitata rasestuda proovivatele naistele. See toime on pöörduv.

Naistel, kellel esinevad raskused rasestumisel või keda uuritakse viljatuse tõttu, tuleb kaaluda naprokseeni kasutamise lõpetamist.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pärast MSPVA-de võtmist võivad tekkida soovimatud toimed, nagu pearinglus, uimasus, peapööritus, unetus, väsimus, depressioon või nägemishäired. Kui nimetatud toimed tekivad, ei tohi patsient autot juhtida ega masinatega töötada.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga. Võivad esineda peptilised haavandid, perforatsioonid või seedetrakti verejooksud, mis eeskätt eakatel patsientidel võivad mõnikord lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on ka manustamisjärgset iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhupuhitust, kõhukinnisust, düspepsiat, kõhuvalu, verirooja, veriokset, haavandilist stomatiiti, Crohni tõve ja koliidi ägenemist (vt lõik 4.4). Harvem on täheldatud gastriiti.

Seoses MSPVA-raviga on kirjeldatud ödeemi, hüpertensiooni ja südamepuudulikkust.



Organsüsteemi klass	Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )	Harv ( $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$ )	Väga harv ( $< 1/1000$ )	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired			hemolüütiline aneemia	granulotsütopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos	aplastiline aneemia, neutropeenia
Immuunsüsteemi häired			allergilised ja ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaksia		
Endokriinsüsteemi häired					
Ainevahetus- ja toitumishäired			hüperkaleemia		
Psühhiaatrilised häired		depressioon, kognitiivsed häired, unetus, keskendumishäired, ebanormaalsed unenäod		unehäired, keskendumishäired	hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	segasus, pearinglus, uimasus, peavalu			krambid, aseptiline meningiit*	peapööritus, paresteesia, üldine halb enesetunne
Silma kahjustused	nägemishäired				nägemisnärvipõletik, papillödeem
Kõrva ja labürindi kahjustused	tinnitus		kuulmiskahjustus		
Südame häired		südamepekslemine		hüpertoonia, kongestiivne südamehaigus	
Vaskulaarsed häired			vaskuliit	arteriaalsed trombootilised tüsistused, nt müokardiinfarkt või insult (vt lõik 4.4)	
Respiratoorsed, rindkere- ja mediastiinumi häired			astma ägenemine, eosinofiilne pneumoniit		bronhospasm, düspnoe, riniit, kopsuturse
Seedetrakti häired				pankreatiit	janu
Maksa ja sapiteede häired			hepatiit (mõnikord surmaga lõppev), ikterus		kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides
Naha ja nahaaluskoe	lööve, sügelus,	urtikaaria, valgustundlikkus	alopeetsia, pseudoporfüüria	multiformne erüteem, Stevensi-	angioödeem, epidermaalne

kahjustused	purpur			Johnsonsi sündroom, toksiline epidermaalne nekroos, bulloosne epidermolüüs	nekroos, eksfoliatiivsed ja bulloossed dermatoosid, <i>lichen planus</i>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			müalgia, lihasnõrkus		
Neerude ja kuseteede häired				glomerulonefriit, hematuria, interstitsiaalne nefriit, nefriitiline sündroom, neeru papillaarne nekroos	neerupuudulikkus, nefropaatia, suurenenud kreatiniinisaldus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					fertiilsushäired naistel (vt lõik 4.4)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus				kerge perifeerne turse, pürekia

\*eriti olemasoleva autoimmuunhaigusega patsientidel, näiteks süsteemse erütematoosse luupuse või sidekoehaiguse segavormi korral; sümptomid on nt kaela jäikus, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik ja desorienteeritus.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad sellele, et mõningate MSPVA-de kasutamist (eriti suurtes annustes ja pikka aega) võib seostada veidi suurenenud arteriaalsete trombootiliste tüsistuste (nt müokardiinfarkt või insult) riskiga (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Peavalu, iiveldus, oksendamine, valu epigastriumis, seedetrakti verejooks, harva kõhulahtisus, desorienteeritus, erutus, kooma, uimasus, pearinglus, tinnitus, minestamine, vahel krampid. Märkimisväärse mürgistuse korral on võimalik ägeda neerupuudulikkuse ja maksakahjustuse teke. Pärast MSPVA-de sissevõtmist võib tekkida hingamise pärssumine ja kooma, kuid need on harvad juhud.

### Ravi

Patsiente tuleb vajadusel ravida sümptomaatiliselt.

Kui potentsiaalselt toksilise koguse sissevõtmisest on möödunud kuni tund, tuleb kaaluda aktiivsõe manustamist. Kui potentsiaalselt eluohtliku üleannuse sissevõtmisest on möödunud kuni tund, võib täiskasvanute puhul alternatiivse võimalusena kaaluda maoloputust. Tagada tuleb hea uriinieritus. Hoolikalt tuleb jälgida neeru- ja maksafunktsiooni. Pärast potentsiaalselt toksiliste koguste sissevõtmist tuleb patsiente jälgida vähemalt neli tundi. Sagedasi või pikaajalisi krampe tuleb ravida intravenoosse diasepaamiga.

Patsiendi kliinilise seisundi alusel võivad olla näidustatud muud meetmed.

Kuna naprokseen seondub suures ulatuses valkudega, ei vähenda hemodialüüs naprokseeni plasmakontsentratsiooni. Naprokseeni võtnud neerupuudulikkusega patsiendi puhul võib hemodialüüs siiski olla asjakohane.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained. Propioonhappe derivaadid. ATC-kood: M01AE02.

Naprokseen on mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPVA), millel on valuvaigistav ja palavikku alandav toime. Nagu teiste MSPVA-de puhul, ei ole ka naprokseeni aniooni toimemehhanism täiesti selge, kuid see võib olla seotud prostaglandiini süntetaasi inhibeerimisega.

Valuvaigistav toime on mittenarkootilist tüüpi. Naprokseen pärsib ka trombotsüütide funktsioone. Arvatakse, et kõik need omadused on tingitud prostaglandiinide sünteesi vähenemisest tsüklooksügenaasi ensümaatilise raja pärssumise tõttu.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub naprokseen seedetraktist kiiresti ja täielikult. Naprokseeni piisav kontsentratsioon plasmas ja valuvaigistav toime on täheldatavad 20 minutit pärast ravimi sissevõtmist ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) saavutatakse 1 tunni jooksul ( $T_{max}$ ). Toime ega enamik antatsiide ei mõjuta oluliselt imendumise määra.

#### Jaotumine

Naprokseeni leidub veres peamiselt muutumatu kujul ravimina, mis on ulatuslikult seondunud plasmavalkudega. Plasmavalkudega on seondunud rohkem kui 99%. Naprokseeni jaotusruumala on 0,16 l/kg, mis võimaldab tasakaalukontsentratsiooni saavutada kolme päeva jooksul pärast ravi alustamist skeemiga kaks korda ööpäevas. Kuni ligikaudu 500 mg ööpäevaste annustega suureneb naprokseeni plasmakontsentratsioon annustega proportsionaalselt; suuremate annuste juures on kliirens plasmavalkude küllastumise tõttu kiirem.

#### Biotransformatsioon

Naprokseen metaboliseeritakse suures ulatuses maksas 6-0-desmetüülnaprokseeniks, lähteühend ega metaboliidid ei indutseeri metaboliseerivaid ensüüme. Nii naprokseen kui ka 6-0-desmetüülnaprokseen metaboliseeritakse nende vastavateks atsüülglükuroniidiga konjugeeritud metaboliitideks.

#### Eritumine

Naprokseeni kliirens on 0,13 ml/min/kg. Ligikaudu 95% annusest eritub naprokseeni, 6-0-desmetüülnaprokseeni või nende konjugaatidena uriiniga. Naprokseeni poolväärtusaeg plasmas on 12...17 tundi. Naprokseeni metaboliitide ja konjugaatide vastavad poolväärtusajad on lühemad kui 12 tundi ja nende eritumiskiirused on ligilähedased naprokseeni plasmast eritumise kiirusega. Väljaheitest on leitud vähem kui 3% annusest. Naprokseen läbib platsentat ja eritub rinnapiima.

#### Patsientide erirühmad

*Maksapuudulikkus* Raske maksapuudulikkuse korral on ringleva albumiini hulk vähenenud, mille tõttu leidub plasmas rohkem naprokseeni vaba ja seondumata fraktsioonina.

*Neerupuudulikkus* Raske neerupuudulikkuse korral on valkudega seonduvus vähenenud, mille tõttu leidub plasmas rohkem naprokseeni vaba ja seondumata fraktsioonina. Palju aeglasema glomerulaarfiltratsiooniga patsientidel võib uriiniga eritumise kiirus olla väiksem. Naprokseen, erinevalt oma mitteaktiivsest metaboliidist 6-DMN, ei ole organismist dialüüsi teel eemaldatav.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Erinevate loomaliikide puhul erinevaid manustamisteid kasutades tehti toksikoloogilised katsed, mis tõestasid, et naprokseeni ägedat toksilisust põhjustav toime on nõrk. Korduvtoksilisuse uuringutes on naprokseenil avaldunud MSPVA-dele tüüpiline toksilisusprofiil, s.t toksilisus seedetraktile ja suurte annuste korral neerukahjustusi põhjustav toime. Naprokseenil ei ole ilmnenud teratogeenset toimet ja kaheaastases uuringus rottidel ei leitud kartsinogeensele toimele viitavaid tõendeid. Naprokseeniga tehtud mutageensuskatsed andsid negatiivsed tulemused. Raseduse viimasel kolmandikul manustatud naprokseen võib prostaglandiinide sünteesi pärssiva toime tõttu põhjustada sünnituse hilinemist ja fetotoksilisi toimeid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos,  
povidoon K30,  
talk,  
magneesiumstearaat,  
puhastatud vesi.

#### Tableti kate:

*Opadry Blue YS-1R-4216:*  
hüpromelloos 2910,  
titaandioksiid (E171),  
indigotiini lakk (E132),  
makrogool 6000.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.  
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC/Al fooliumist blister pappkarbis, sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendi suurused: 10, 20, 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.  
Jankovcova 1569/2c  
170 00 Praha 7  
Tšehhi

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

915316

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.05.2021

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

veebruar 2022