

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Naproxen |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

1. IME ZDRAVILA

Nalgesin forte 550 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 550 mg natrijevega naproksenata, kar ustreza 500 mg naproksena.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

- natrij: 2,18 mmol (50,16 mg)/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so ovalne, rahlo izbočene, prevlečene z modrim filmom in z razdelilno črto na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Bolečine pri zobobolu in glavobolu; po poškodbah, zvinih in nategih; po operacijah in izdiranju zob.
- Preprečevanje in zdravljenje migrene.
- Pri ginekoloških obolenjih blaži bolečine in menstruacijske krče, bolečine po vstavitvi materničnega obročka in druge bolečine.
- Bolečine v hrbtenici.
- Zunaj sklepni revmatizem.
- Infekcijske bolezni (kot dopolnitev specifičnega zdravljenja, za lajšanje bolečin, zmanjševanje vnetja in vročine).
- Revmatске bolezni (protivnetno in protibolečinsko deluje pri revmatoidnem artritisu, kroničnem idiopatskem juvenilnem artritisu, artrozi, ankilozirajočem spondilitisu in protinu).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 16 let in več

Običajni dnevni odmerek za ublažitev bolečine je 550 mg do 1100 mg natrijevega naproksenata.

Začetni odmerek je 550 mg, nato damo vsakih 6 do 8 ur po 275 mg.

Bolnikom, ki dobro prenašajo majhne odmerke in nimajo v anamnezi bolezni prebavil, lahko pri zelo hudih bolečinah dnevni odmerek povečamo na 1650 mg, vendar največ za 2 tedna.

Za zniževanje telesne temperature damo sprva 550 mg, nato vsakih 6 do 8 ur po 275 mg.

Za preprečevanje migrenskih glavobolov priporočamo po 550 mg dvakrat na dan. Če se v 4 do 6 tednih pogostost, jakost in trajanje migrenskih glavobolov ne zmanjšajo, zdravilo prenehamo dajati.

Za zdravljenje migrenskih glavobolov damo pri prvih znakih 825 mg, če je potrebno pa po 30 minutah še 275 mg do 550 mg.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Naproxen |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Za menstruacijske bolečine in krče, bolečine po vstavitvi materničnega obročka in druge ginekološke bolečine priporočamo začetni odmerek 550 mg, nato vsakih 6 do 8 ur po 275 mg.

Pri akutnih napadih protina je začetni odmerek 825 mg, po 8 urah damo še 550 mg, nato do prenehanja napadov vsakih 8 ur še po 275 mg.

Pri revmatoidnem artritisu, artrozi in ankilozirajočem spondilitisu je običajni začetni dnevni odmerek 550 mg do 1100 mg v dveh odmerkih, zjutraj in zvečer. Pri bolnikih s hudimi nočnimi bolečinami ali hudo jutranjo okorelostjo, pri bolnikih, ki prehajajo z velikih odmerkov drugih antirevmatikov na natrijev naproksenat, bolnikih z artrozo, pri katerih je bolečina glavni simptom, naj bo začetni dnevni odmerek 825 mg do 1650 mg. Zdravljenje naj se nadaljuje z odmerki od 550 mg do 1100 mg na dan, najbolje v dveh odmerkih. Ni nujno, da sta jutranji in večerni odmerek enaka, uravnavamo ju po prevladujočih simptomih, tj. glede na nočno bolečino oz. jutranjo okorelost. Nekaterim bolnikom zadošča že en sam dnevni odmerek, bodisi zjutraj ali zvečer.

| Indikacija | Okvirno dnevno odmerjanje 1 tableta = 550 mg | |
|---|---|---|
| | začetni odmerek | nadaljevalno zdravljenje |
| <i>Odrasli in mladostniki, stari 16 let in več</i> | | |
| lajšanje bolečin | 550 mg | 3 do 4 x 275 mg ali 2 x 550 mg |
| lajšanje hudih bolečin | 550 mg | 3 x 550 mg, toda ne dlje kot 14 dni |
| povišana temperatura | 550 mg | 3 do 4 x 275 mg |
| migrenski napadi | 550 mg | 2 x 550 mg, če v 4 do 6 tednih ni izboljšanja, zdravljenja ne nadaljujemo |
| - preprečevanje | | |
| - zdravljenje | 825 mg | 275 do 550 mg šele čez pol ure, če je potrebno |
| ginekološke bolečine | 550 mg | 3 do 4 x 275 mg |
| akutni napad protina | 825 mg | po 8 urah 550 mg, nato 275 mg vsakih 8 ur |

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Nalgesin forte pri otrocih, mlajših od 16 let, ni priporočljiva.

Starejši

Natrijev naproksenat priporočamo v najmanjših še učinkovitih odmerkih (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z motnjami v delovanju jeter (glejte poglavje 4.4).

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.4). Prekoračitev priporočenega odmerka ali predpisanega trajanja zdravljenja je odsvetovana.

Način uporabe

Bolnik naj tablete pogoltne s tekočino.

4.3 Kontraindikacije

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Naproxen |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za salicilate in druga nesteroidna protivnetna in protirevmatska zdravila, ki se pokaže v obliki bronhialne astme, urtikarije in rinitisa.

Huda jetrna ali ledvična okvara.

Hudo srčno popuščanje.

Anamneza gastrointestinalne krvavitve ali perforacije, povezane s predhodnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Aktivna peptična razjeda/krvavitev ali anamneza ponavljajočih se peptičnih razjed/krvavitev (dve ali več jasno izraženih in dokazanih epizod).

Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganja za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Bolnike z boleznimi prebavil, zlasti z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo (tudi v preteklosti), ki jemljejo natrijev naproksenat, mora zdravnik skrbno nadzorovati, ker se bolezen pri njih lahko ponovi ali poslabša. Resni neželeni učinki v prebavilih lahko nastopijo brez kakršnihkoli predhodnih težav. Skupna incidenca resnih neželenih učinkov, krvavitev iz prebavil ali perforacija se, podobno kot pri drugih nesteroidnih antirevmatikih, povečuje linearno s trajanjem zdravljenja. Tudi jemanje večjih odmerkov natrijevega naproksenata verjetno lahko poveča tveganje za nastanek neželenih učinkov.

Pri infekcijskih boleznih moramo upoštevati protivnetni in protivročinski učinek natrijevega naproksenata, saj lahko prikrije znake teh bolezni.

Natrijev naproksenat in njegovi presnovki se izločajo v glavnem skozi ledvice z glomerulno filtracijo, zato ga bolnikom z zmanjšanim ledvičnim delovanjem dajemo zelo previdno. Bolnikom z ledvičnim odpovedovanjem določimo kreatininski očistek in ga med zdravljenjem kontroliramo. Če je kreatininski očistek manjši od 20 ml/min (0,33 ml/s), ne priporočamo zdravljenja z natrijevim naproksenatom.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z jetrno okvaro. Pri kronični alkoholni jetrni bolezni in verjetno tudi drugih oblikah ciroze je skupna plazemska koncentracija natrijevega naproksenata zmanjšana, plazemska koncentracija nevezanega natrijevega naproksenata pa povečana. Priporočamo jemanje najmanjših, a še učinkovitih odmerkov.

Jemanje zdravila Nalgessin forte in sočasno pitje alkoholnih pijač lahko poveča nevarnost želodčne krvavitve.

Bolnike z epilepsijo ali porfirijo, ki jemljejo natrijev naproksenat, mora zdravnik skrbno nadzorovati.

Pediatrična populacija

Zdravljenja z natrijevom naproksenatom ne priporočamo pri mladostnikih, mlajših od 16 let.

Učinki na prebavila

Starejši

Pri starejših osebah se pogosteje pojavljajo neželeni učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil, zlasti krvavitve in perforacije v prebavilih, ki so lahko tudi smrtne (glejte poglavje 4.2).

V povezavi z zdravljenjem z vsemi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o krvavitvah, razjedah in perforacijah v prebavilih, ki so lahko tudi smrtne. Pojavijo se lahko kadarkoli med zdravljenjem, z opozorilnimi simptomi ali brez njih, ne glede na prisotnost resnih gastrointestinalnih dogodkov v preteklosti.

Tveganje za gastrointestinalne krvavitve, razjede ali perforacije je ob zviševanju odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil večje pri bolnikih z anamnezo razjede, zlasti če je prišlo do zapleta s

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Naproxen |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3), ter pri starejših. Ti bolniki morajo začeti zdravljenje z najnižjim razpoložljivim odmerkom. Za te bolnike in tudi za bolnike, ki morajo sočasno jemati nizke odmerke acetilsalicilne kisline ali druga zdravila, ki utegnejo povečati tveganje za resne neželene učinke v prebavilih, je treba preučiti možnost uvedbe kombiniranega zdravljenja z zaščitnimi zdravili (kot so npr. mizoprostol ali zaviralci protonске črpalke) (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki z anamnezo gastrointestinalne toksičnosti, še zlasti starejši, morajo sporočiti kakršnekoli neobičajne trebušne simptome (predvsem gastrointestinalne krvavitve) zlasti v začetnih fazah zdravljenja. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za nastanek razjede ali krvavitve, na primer peroralne kortikosteroide, antikoagulate (npr. varfarin), selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina ali antitrombotična zdravila (npr. acetilsalicilno kislino) (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Nalgesin forte, pojavi gastrointestinalna krvavitev ali razjeda, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri dajanju nesteroidnih protivnetnih zdravil bolnikom z anamnezo gastrointestinalne bolezni (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) je potrebna previdnost, ker lahko pride do poslabšanja njihovega stanja (glejte poglavje 4.8).

Srčno-žilni in cerebrovaskularni učinki

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) so poročali o zadrževanju tekočin in edemu, zato je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali srčnim popuščanjem. Podatki iz kliničnih preizkušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih NSAID (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap). Četudi podatki kažejo, da je jemanje naproksena (1000 mg na dan) lahko povezano z manjšim tveganjem, nekaterih tveganj ni mogoče izključiti.

Bolnike, ki imajo visok krvni tlak, ki ni ustrezno nadzorovan, kongestivno srčno popuščanje, potrjeno ishemično srčno bolezen, periferno arterijsko bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, se lahko zdravi z natrijevim naproksenatom le po skrbni presoji. Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Kot vsa zdravila, ki jih dajemo starejšim bolnikom, tudi natrijev naproksenat priporočamo v najmanjših še učinkovitih odmerkih.

Izogibamo se jemanju natrijevega naproksenata pri hudih svežih ranah in najmanj 48 ur pred večjimi kirurškimi posegi.

Učinki na kožo in podkožje

Zelo redko so v povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (glejte poglavje 4.8) poročali o hudih kožnih reakcijah (nekateri s smrtnim izidom), in sicer o eksfoliativnem dermatitisu, Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi. Največja nevarnost za pojav resnih kožnih reakcij je v zgodnji fazi zdravljenja, saj se v večini primerov pojavi v prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Nalgesin forte morate prekiniti ob prvem pojavu kožnih izpuščajev, lezij na sluznicah ali drugih znakov preobčutljivosti.

Vpliv na plodnost

Uporaba zdravila Nalgesin forte lahko zmanjša plodnost žensk in ni priporočljiva pri ženskah, ki skušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali pri katerih potekajo preiskave neplodnosti, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nalgesin forte.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Naproxen |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

To zdravilo vsebuje 50,16 mg natrija na tableto, kar je enako 2,51 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Sočasnega zdravljenja z acetilsalicilno kislino in drugimi nesteroidnimi antirevmatiki, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, ne priporočamo, ker se lahko poveča možnost pojava neželenih učinkov.
- Natrijev naproksenat lahko zmanjša agregacijo trombocitov in podaljša čas krvavitve, kar upoštevamo pri določanju časa krvavitve in sočasnem zdravljenju z antikoagulanti.
- Acetilsalicilna kislina: Klinični farmakodinamični podatki kažejo, da lahko sočasna uporaba naproksena več kot en dan zaporedoma zavira učinek nizkega odmerka acetilsalicilne kisline na aktivnost trombocitov in ta inhibicija lahko traja še več dni po prekinitvi zdravljenja z naproksenom. Klinični pomen te interakcije ni znan.
- Sočasnega zdravljenja z zdravilom Naprosyn ne priporočamo, saj vsebuje isto zdravilno učinkovino, tj. naproksen.
- Natrijev naproksenat se skoraj v celoti veže na plazemske beljakovine, zato smo pri sočasnem dajanju derivatov hidantoina ali sulfonilsečnine previdni.
- Natrijev naproksenat lahko zmanjša natriuretični učinek furosemida.
- Natrijev naproksenat lahko zmanjša antihipertenzivni učinek drugih antihipertenzivnih zdravil.
- Pri sočasnem zdravljenju z litijem in natrijevim naproksenatom se poveča plazemska koncentracija litija.
- Naproksen zmanjšuje tubulno izločanje metotreksata, zato se pri sočasnem jemanju lahko poveča toksičnost metotreksata.
- Pri sočasnem zdravljenju s probenecidom se podaljša biološka razpolovna doba in poveča plazemska koncentracija natrijevega naproksenata.
- Sočasno jemanje ciklosporina lahko poveča tveganje za ledvično okvaro.
- Kot drugi nesteroidni antirevmatiki tudi naproksen lahko poveča možnost za nastanek ledvične okvare pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce ACE.
- Raziskave *in vitro* so pokazale, da sočasno jemanje natrijevega naproksenata in zidovudina poveča plazemsko koncentracijo zidovudina.
- Kortikosteroidi: povečano tveganje za nastanek gastrointestinalne razjede ali krvavitve (glejte poglavje 4.4).
- Antikoagulanti: nesteroidna protivnetna zdravila lahko povečajo učinek antikoagulantov, npr. varfarina (glejte poglavje 4.4).
- Antitrombocitna zdravila in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina: povečano tveganje za pojav gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost in plodnost

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje za pojav spontanih splavov, malformacij srca in gastroshize po uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri živalih uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov poveča pred- in postimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij pri živalih, vključno z malformacijami srca in ožilja. Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Nalgesin forte povzroči oligohidramniji, ki je posledica motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko zgodi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poročali so tudi o konstrikciji arterioznega duktusa po zdravljenju v drugem trimesečju, ki pa je po prekinitvi zdravljenja v večini primerov izginila. V prvem in drugem trimesečju

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Naproxen |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

nosečnosti se zato zdravilo Nalgesin forte ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če natrijev naproksinat uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če je uporabljen v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim kratkotrajnejše. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Nalgesin forte od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o predporodnem spremljanju glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Pri ugotovljenem oligohidramniju ali konstrikciji arterioznega duktusa je treba zdravilo Nalgesin forte ukiniti.

V zadnjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- kardiopulmonalno toksičnost (prezgodnjo konstrikcijo/zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),
- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem (glejte zgoraj).

Pri materi in novorojenčku pa lahko na koncu nosečnosti:

- podaljšajo čas krvavitve, kar je antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih,
- zavrejo krčenje maternice in tako odložijo ali podaljšajo porod.

Zdravilo Nalgesin forte je zato v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Med dojenjem jemanje zdravila Nalgesin forte odsvetujemo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nalgesin forte nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z natrijevim naproksenatom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni prebavil: najpogosteje opaženi neželeni učinki so gastrointestinalne narave. Lahko se pojavijo peptični ulkusi, perforacija ali gastrointestinalna krvavitev, včasih s smrtnim izidom, še zlasti pri starejših (glejte poglavje 4.4).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

| | Pogosti | Občasni | Zelo redki, | neznana pogostnost |
|---|------------------------|---|-------------|--------------------|
| <i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i> | | eozinofilija, granulocitopenija, levkopenija, trombocitopenija | | |
| <i>Bolezni živčevja</i> | glavobol, vrtoglavica, | depresija, nenormalne sanje, nesposobnost koncentracije, nespečnost, občutek slabosti | | |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Naproxen |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| | | | | |
|--|--|---|--|-----------|
| | omotičnost, zaspanost | | | |
| <i>Očesne bolezni</i> | motnje vida | | | |
| <i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i> | tinitus, motnje sluha | okvare sluha | | |
| <i>Srčne bolezni</i> | edemi, palpitacije | kongestivno srčno popuščanje | | |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> | dispneja | eozinofilni pnevmonitis | | |
| <i>Bolezni prebavil</i> | zaprtje, bolečine v trebuhu, slabost, dispepsija, driska, stomatitis, flatulenca | krvavitve iz prebavil in/ali perforacija želodca, hematemeza, melena, bruhanje | ulcerozni stomatitis, ponovitve ali poslabšanje ulceroznega kolitisa ali Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4), | gastritis |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i> | | zvečane vrednosti jetrnih encimov, zlatenica | | |
| <i>Bolezni kože in podkožja</i> | srbenje, kožni izpuščaji, ekhimoze, purpura | alopecija, fotosenzitivni dermatitis | mehurjaste reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo | |
| <i>Bolezni mišično- -skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i> | | bolečine v mišicah in mišična šibkost | | |
| <i>Bolezni sečil</i> | | glomerulni nefritis, hematurija, intersticijski nefritis, nefrotični sindrom, zmanjšanje ledvičnega delovanja, ledvična odpoved, ledvična papilarna nekroza | | |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> | žeja, znojenje | preobčutljivostne reakcije, motnje menstruacije, pireksija - mrzlica, vročica | | |

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Naproxen |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Podatki iz kliničnih preizkušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je jemanje nekaterih NSAID (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezano z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki, pri katerih vzročna povezava z jemanjem natrijevega naproksenata ni znana

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- aplastična anemija, hemolitična anemija

Bolezni živčevja

- aseptični meningitis, kognitivne motnje

Bolezni kože in podkožja

- multiformni eritem, fotosenzitivne reakcije, podobne pozni kožni porfiriji in bulozni epidermolizi, urtikarija

Bolezni srca in ožilja

- vaskulitis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- angionevrotični edem, hiperglikemija, hipoglikemija.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri naključno ali namenoma zaužitih velikih količinah natrijevega naproksenata se lahko pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, omotica, šumenje v ušesih, razdražljivost, v hujših primerih tudi hematemeza, melena, motnje zavesti, motnje dihanja, krči in ledvična odpoved. Indicirano je izpiranje želodca, aktivno oglje, antacidi, zaviralci receptorjev H₂, zaviralci protonske črpalke, misoprostol in druge oblike simptomatskega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, oznaka ATC: M01AE02.

Mehanizem delovanja

Natrijev naproksenat je nesteroidni antirevmatik s protivnetnim, protibolečinskim in protivročinskim delovanjem. Glavni mehanizem delovanja je zaviranje encima ciklooksigenaza, ki sodeluje pri

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Naproxen |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

nastajanju prostaglandinov. Posledica so zmanjšane koncentracije prostaglandinov v različnih telesnih tekočinah in tkivih.

Klinična učinkovitost in varnost

Natrijev naproksenat podobno kot vsi nesteroidni antirevmatiki lahko povzroči mikrokrvavitve in endoskopsko potrjene lezije v prebavilih. Ugotovili so, da slednjih povzročča manj kot acetilsalicilna kislina in indometacin in več kot diflunisal, etodolak, nabumeton ter sulindak. Klinične raziskave so potrdile tudi večjo toleranco, kot jo imata aspirin in indometacin, med natrijevim naproksenatom in drugimi nesteroidnimi antirevmatiki pa ni bilo razlik.

Podobno kot drugi nesteroidni antirevmatiki tudi natrijev naproksenat zavira agregacijo trombocitov, vendar v terapevtskih odmerkih le malo vpliva na čas krvavitve. Natrijev naproksenat ne vpliva na normalno ledvično delovanje, obstaja le nekaj poročil o neželenih učinkih pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem ali s srčnim popuščanjem.

Natrijev naproksenat ne deluje urikozurično.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Natrijeva sol naproksena po peroralnem jemanju hidrolizira v kislem želodčnem soku. Izločijo se mikrodenci naproksena, ki se nato v tankem črevesju hitreje raztopijo. Posledica je hitrejša in popolna absorpcija naproksena in zato hitreje dosežena protibolečinsko učinkovita koncentracija v plazmi. Po enkratnem odmerku natrijevega naproksena je maksimalna koncentracija naproksena v plazmi dosežena v 1 do 2 urah, po enkratnem odmerku naproksena pa v 2 do 4 urah, odvisno od polnosti želodca. Čeprav hrana zmanjša hitrost absorpcije, ne zmanjša njenega obsega. Ravnovesje koncentracij (steady state) se vzpostavi po do 5 odmerkih oz. v 2 do 3 dneh. Plazemske koncentracije naproksena naraščajo sorazmerno z velikostjo odmerka do 500 mg. Pri večjih odmerkih so manj sorazmerne, zaradi zasičenosti vezave naproksena na plazemske beljakovine pa se poveča tudi kreatininski očistek.

Porazdelitev

Plazemske koncentracije naproksena so pri običajnem odmerjanju od 23 mg/l do 49 mg/l. Pri koncentracijah do 50 mg/l se na plazemske beljakovine veže 99 % naproksena. Pri večjih koncentracijah se poveča nevezani del zdravilne učinkovine; pri koncentraciji 473 mg/l so izmerili 2,4 % nevezanega naproksena. Zaradi močne vezave na plazemske beljakovine je volumen porazdelitve majhen in znaša komaj 0,9 l/kg telesne mase.

Biotransformacija in izločanje

Približno 70 % zdravilne učinkovine se izloči nepresnovljene, 60 % pa vezane na glukuronsko kislino oz. druge konjugate. Preostalih 30 % naproksena se presnovi v neučinkoviti 6-demetil-naproksen. S sečem se izloči približno 95 % naproksena, 5 % pa z blatom. Biološka razpolovna doba naproksena je 12 do 15 ur in ni odvisna od odmerjanja ter koncentracije naproksena v plazmi. Kreatininski očistek je odvisen od plazemskih koncentracij naproksena, verjetno zaradi povečanega prostega dela zdravilne učinkovine pri večjih koncentracijah v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rezultati toksikoloških raziskav so pokazali relativno majhno toksičnost natrijevega naproksena: neželeni učinki se pojavljajo predvsem v prebavilih. Po peroralnem dajanju so bile vrednosti LD₅₀ pri podganah okoli 0,5 g/kg telesne mase, pri miših, hrčkah in psih pa več kot 1,0 g/kg telesne mase. Toksikološke raziskave so pokazale, da miši, kunci, opice in prašiči dobro prenašajo večkratne odmerke natrijevega naproksena, toksičnost pa je bolj izražena pri podganah in še posebej pri psih. Najpogostejši so neželeni učinki v prebavilih in ledvicah, podobno kot po večkratnem dajanju drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Naproxen |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Vpliva na fertilitnost niso ugotovili, pa tudi embriotoksičnega in teratogenega učinka ne. Če ga dajemo v pozni nosečnosti, jo natrijev naproksenat podaljša in povzroča zakasnitev popadkov. Ugotovili so tudi, da natrijev naproksenat lahko povzroči neželene učinke na srčno-žilnem sistemu fetusov (prezgodnje zapiranje ductus arteriosus, kongestivno srčno insuficienco, pulmonarno hipertenzijo). Mutagenega ali kancerogenega delovanja natrijevega naproksenata niso ugotovili.

Predklinične učinke natrijevega naproksenata so opazili samo pri precej preseženi izpostavljenosti, ki velja za človeka, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

povidon
mikrokristalna celuloza (E460)
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 8000
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 10 filmsko obloženih tablet (1 x 10 tablet v pretisnem omotu), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 20 filmsko obloženih tablet (2 x 10 tablet v pretisnem omotu), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 x 10 tablet v pretisnem omotu), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 50 filmsko obloženih tablet (5 x 10 tablet v pretisnem omotu), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 60 filmsko obloženih tablet (6 x 10 tablet v pretisnem omotu), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Naproxen |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/01077/004-007

H/94/01077/011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 06. 1994

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 10. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 7. 2023