

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Naprosyn 375 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 375 mg naproksena.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

	laktoza	oranžno rumeno S (E110)
ena filmsko obložena tableta	104,74 mg	0,12 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo oranžne, okrogle, rahlo izbokle filmsko obložene tablete s posnetimi robovi in razdelilno zarezo na eni strani. Možna je prisotnost posameznih temnejših oranžnih lis in/ali belih lis oziroma pik. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bolezni, pri katerih želimo doseči protivnetno in/ali protibolečinsko delovanje:

- vnetne revmatske bolezni: revmatoidni artritis, spondiloartritis, drugi artritis,
- degenerativne revmatske bolezni: artroza perifernih sklepov in hrbtenice,
- zunajsklepne revmatske bolezni: burzitis, periartritis, tendinitis, sindrom fibrozitisa,
- s kristali povzročena artritis: protin in psevdoprotin.

Proti bolečinam ga dajemo pri primarni in sekundarni dismenoreji, po porodu, kadar mati ne doji, pri poškodbah mehkih tkiv, različnih stomatoloških posegih in zobobolu, po operacijah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in mladostniki, stari 16 let in več

Običajni dnevni odmerek je 500 mg do 1000 mg. Neodvisno od velikosti odmerka dajemo zdravilo navadno v dveh odmerkih, zjutraj in zvečer, pri nekaterih indikacijah (pri uričnem artritisu kot analgetik in antipiretik) pa vsakih 8 ur. Nadaljevalno zdravljenje je pri nekaterih bolnikih zelo učinkovito z enim odmerkom na dan.

Bolnikom, ki dobro prenašajo majhne odmerke in v anamnezi nimajo obolenj prebavil, lahko po potrebi, npr. pri akutni eksacerbaciji bolezni, dnevni odmerek povečamo do 1500 mg, vendar največ za 2 tedna. Pri teh velikih odmerkih so poročali o povečani nevarnosti neželenih učinkov v prebavilih.

Revmatoidni artritis pri odraslih, osteoartritoza in ankilozirajoči spondilitis

Začetno zdravljenje: Običajni dnevni odmerek je 500 mg do 1000 mg naproksena v dveh odmerkih, zjutraj in zvečer. Pri hudih težavah, bolečinah, dolgotrajni jutranji okorelosti in bolnikih, pri katerih želimo velike odmerke drugih nesteroidnih antirevmatikov zamenjati z naproksenom, dnevni odmerki na začetku zdravljenja ne smejo biti manjši od 750 mg.

Nadaljevalno zdravljenje: Dnevni odmerki, običajno jih razdelimo v dva, znašajo od 375 mg do

PI_Text040686_5	03.10.2022 - Updated: 05.09.2023	Page 1 of 9
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1000 mg. Ni nujno, da sta jutranji in večerni odmerek enaka, odvisna sta od simptomatike in njenega časovnega pojavljanja. Nekaterim bolnikom zadošča že en sam dnevni odmerek, bodisi zjutraj ali zvečer.

Akutni napad protina: Začetni odmerek je 750 mg, nato pa 375 mg vsakih 8 ur do prenehanja napada.

Preprečevanje migrenskih napadov: Priporočamo 500 mg dvakrat na dan. Če po 4 do 6 tednih učinka ni, zdravljenje prekinemo.

Migrenski napadi: Ob prvem znaku grozečega odmerimo 750 mg in če je potrebno, vendar ne prej kot čez pol ure, še 375 mg do 500 mg.

Kadar uporabljamo naproksen kot *analgetik*, ga na začetku odmerimo 375 mg do 750 mg, nato po 375 mg vsakih 8 ur.

Tablete lahko med seboj kombiniramo, vendar moramo upoštevati skupni dnevni odmerek, ki običajno ni večji od 1000 mg na dan, samo v izjemnih primerih do 1500 mg na dan.

Bolnik naj pogoltne cele tablete, z nekaj tekočine.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

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

Preobčutljivost za salicilate in druge nesteroidne antirevmatike, ki se pokaže v obliki bronhialne astme, urtikarije in rinitisa.

Aktivna ali ponavljajoča se razjeda želodca in dvanajstnika, krvavitve iz prebavil.

Huda jetrna ali ledvična okvara.

Hudo srčno popuščanje.

Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike z boleznimi prebavil, zlasti z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo (tudi v preteklosti), ki jemljejo naproksen, mora zdravnik zaradi možnosti pojava ponovitve ali poslabšanja bolezni skrbno nadzorovati. 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. Verjetno lahko tudi jemanje večjih odmerkov naproksena poveča tveganje nastanka neželenih učinkov.

Pri infekcijskih obolenjih moramo upoštevati protivnetni in protivirusni učinek naproksena, saj ta lahko prikrije znake teh obolenj.

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

Previdnost je potrebna pri bolnikih z jetrno okvaro.

Bolnike z epileksijo ali porfirijo, ki jemljejo naproksen, mora zdravnik skrbno nadzorovati.

Pediatrična populacija

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

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

Izogibamo se uporabi naproksena pri hudih svežih ranah in najmanj 48 ur pred večjimi kirurškimi posegi.

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 tveganje za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Srčno-žilni in cerebrovaskularni učinki

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) so poročali o zadrževanju tekočin in edemu, zato je potrebno ustrezno spremljanje in svetovanje pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagim do zmernim kongestivnim popuščanjem srca.

Epidemiološki in podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da je uporaba nekaterih NSAIDs (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 uporaba naproksena (1000mg na dan) lahko povezana z manjšim tveganjem, ni mogoče izključiti nekaterih tveganj.

Bolnike z visokim krvnim tlakom, ki ni ustrezno nadzorovan, s kongestivnim srčnim popuščanjem, s potrjeno ishemično srčno bolezenjo, s periferno arterijsko boleznijo in/ali s cerebrovaskularno boleznijo, se lahko zdravi z naproksenom le po skrbni presoji. Ta je potrebna pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Vpliv na plodnost

Uporaba naproksena 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 naproksenom (glejte poglavje 4.6).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Oranžno rumeno S (E110)

To zdravilo vsebuje oranžno rumeno S (E110). Lahko povzroči alergijske reakcije. Lahko ima neželen vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Ne priporočamo sočasnega dajanja acetilsalicilne kisline in drugih nesteroidnih antirevmatikov, saj je možnost neželenih učinkov večja.
- Naproksen lahko zmanjša agregacijo trombocitov in podaljša čas krvavitve, kar upoštevamo pri določanju časa krvavitve in sočasnem zdravljenju z antikoagulanti.
- 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 dajanja zdravila Nalgesin ne priporočamo, saj vsebuje isto zdravilno učinkovino, tj. naproksen.
- Naproksen se skoraj v celoti veže na plazemske beljakovine, zato smo pri sočasnem dajanju derivatov hidantoina ali sulfonilsečnine previdni.
- Naproksen lahko zmanjša natriuretični učinek furosemida.
- Naproksen lahko zmanjša antihipertenzivni učinek drugih antihipertenzivnih zdravil.
- Pri sočasnem zdravljenju z litijem in naproksenom se plazemska koncentracija prvega poveča.
- Zmanjšuje tubulno izločanje metotreksata, zato se pri sočasnem jemanju lahko poveča toksičnost tega zdravila.
- Pri sočasnem zdravljenju s probenecidom se biološka razpolovna doba podaljša, plazemska koncentracija naproksena pa poveča.
- Sočasno jemanje ciklosporina lahko zveča tveganje ledvične okvare.
- Kot drugi nesteroidni antirevmatiki tudi naproksen lahko poveča možnost nastanka ledvične okvare pri bolnikih, ki sočasno dobivajo zaviralce ACE.
- *In vitro* študije so pokazale, da sočasna uporaba naproksena in zidovudina poveča plazemsko

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

koncentracijo slednjega.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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 jemanju 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 s srčno-žilnimi malformacijami (glejte poglavje 5.3).

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Naprosyn povzroči oligohidramnijo, 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 nosečnosti se zdravila Naprosyn ne sme jemati, razen če je nujno potrebno. Če natrijev naproksenat jemlje ženska, ki poskuša zanositi, ali če se jemlje v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim krajše. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Naprosyn 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 Naprosyn ukiniti.

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

- kardio-pulmonalno toksičnost (prezgodnjo konstrikcijo/zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo; glejte poglavje 5.3),
- 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 (glejte poglavje 5.3).

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

Dojenje

Med dojenjem je jemanje zdravila Naprosyn odsvetovano.

Plodnost

Obstajajo nekateri dokazi, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo oziroma sintezo prostaglandinov, zmanjšajo plodnost pri ženskah zaradi vpliva na ovulacijo (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Ta učinek po prekinitvi zdravljenja izgine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Naprosyn nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

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

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
 - občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
 - redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
 - zelo redki ($< 1/10\ 000$),
 - neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).
- V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

Neželeni učinki so najpogosteje povezani z večjimi odmerki.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- *občasni*: eozinofilija, granulocitopenija, levkopenija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

- *občasni*: preobčutljivostne reakcije

Bolezni živčevja

- *pogosti*: glavobol, vrtoglavica, omotičnost, zaspanost
- *občasni*: depresija, nenormalne sanje, nesposobnost koncentracije, nespečnost, občutek slabosti

Očesne bolezni

- *pogosti*: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

- *pogosti*: tinitus, motnje sluha
- *občasni*: okvare sluha

Srčne bolezni

- *pogosti*: edemi, palpitacije
- *občasni*: kongestivno srčno popuščanje

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

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih NSAIDs (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- *pogosti*: dispneja
- *občasni*: eozinofilni pneumonitis

Bolezni prebavil

- *pogosti*: zaprtje, bolečine v trebuhu, slabost, dispepsija, driska, stomatitis
- *občasni*: krvavitve iz prebavil in/ali perforacija želodca, hematemeza, melena, bruhanje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- *občasni*: povečano delovanje jetrnih encimov, zlatenica

Bolezni kože in podkožja

- *pogosti*: srbenje, kožni izpuščaji, ekhimoze, purpura
- *občasni*: alopecija, fotosenzitivni dermatitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- *občasni*: bolečine v mišicah in mišična slabost

Bolezni sečil

- *občasni*: glomerulni nefritis, hematurija, intersticijski nefritis, nefrotični sindrom, zmanjšanje delovanja ledvic, ledvična odpoved, ledvična papilarna nekroza

Motnje reprodukcije in dojk

- *občasni*: motnje menstruacije

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- *pogosti*: žeja, znojenje
- *občasni*: pireksija - mrzlica, vročica

Neželeni učinki, pri katerih vzročna povezava z jemanjem naproksena ni znana

Bolezni krvi in limfatičnega sistema.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- aplastična anemija, hemolitična anemija

Bolezni živčevja

- aseptični meningitis, kognitivne motnje

Žilne bolezni

- vaskulitis

Bolezni prebavil

- ulcerozni stomatitis

Bolezni kože in podkožja

- epidermalna nekroliza, multiformni eritem, fotosenzitivne reakcije, podobne kožni porfiriji tardi in bulozni epidermolizi, Stevens Johnsonov sindrom, urtikarija

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

Če je bolnik naključno ali namenoma zaužil velike količine naproksena, 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: zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom, derivati propionske kisline, oznaka ATC: M01AE02.

Mehanizem delovanja

Naproxen je nesteroidna in protirevmatična učinkovina s protivnetnim, protibolečinskim ter protivročinskim delovanjem. Glavni mehanizem delovanja je zaviranje encima ciklooksigenaza, ki sodeluje pri nastajanju prostaglandinov. Posledica so zmanjšane koncentracije prostaglandinov v različnih telesnih tekočinah in tkivih (sinovialna tekočina, kri, seč, želodčna sluznica).

Naproxen, podobno kot vse nesteroidne in protirevmatične učinkovine, lahko povzroči mikrokrvavitve in endoskopsko potrjene lezije v prebavilih. Ugotovili so, da slednjih povzročča manj kot acetilsalicilna kislina in indometacin, a več kot diflunisal, etodolak, nabumeton ter sulindak.

Klinična učinkovitost in varnost

PI_Text040686_5	03.10.2022 - Updated: 05.09.2023	Page 6 of 9
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Klinične študije so potrdile tudi boljšo toleranco, kot jo imata aspirin in indometacin, med naproksenom in drugimi nesteroidnimi antirevmatiki pa ni bilo razlik.

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

Naproksen ne deluje urikozurično.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Iz prebavil se naproksen dobro absorbira. Največje plazemske koncentracije doseže po 2 do 4 urah. Ravnovesje koncentracij (steady state) se vzpostavi po 4 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 vezanja naproksena na plazemske beljakovine pa se poveča tudi kreatininski očistek.

Porazdelitev

Plazemske koncentracije naproksena so pri običajnem odmerjanju med 23 mg/l in 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. Tako so pri koncentraciji 473 mg/l 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

Presistemskega presnavljanja ni. Naproksen se ekstenzivno presnavlja v jetrih, izloča pa se skoraj v celoti skozi ledvice (97,5 do 99 %) in le zelo majhen delež z blatom. Manj kot 10 % zdravilne učinkovine se izloči nepresnovljene, 60 % pa predvsem v obliki konjugatov z glukuronsko kislino. Preostali del (30 %) je podvržen demetilaciji v jetrih, kjer nastaja 6-O-demetilnaproksen ali njegovi konjugati. Presnovek je farmakološko neučinkovit.

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

Študije toksičnosti enkratnega odmerka pri različnih živalskih vrstah niso pokazale posebne občutljivosti. Odvisno od načina aplikacije in spola so pri miših ugotovili LD₅₀ med 435 in 1234 mg na kilogram telesne mase, pri podganah med 435 in 543 mg na kilogram telesne mase, pri hrčkih približno 4000 mg na kilogram telesne mase in pri psih 931 mg na kilogram telesne mase po peroralni aplikaciji. Šestmesečne raziskave toksičnosti ponavljajočih odmerkov pri podganah z odmerki 2 mg, 10 mg in 30 mg na kilogram telesne mase na dan so pokazale lezije v prebavilih le pri največjih odmerkih. Peroralni odmerki 2 mg in 10 mg na kilogram telesne mase na dan 22 mesecev pri podganah niso povzročili nobenih neželenih učinkov, odmerki 30 mg na kilogram telesne mase na dan pa so povzročili zmanjšanje telesne mase, lezije v prebavilih, povečan volumen seča in povečano smrtnost. Mutagenih in kancerogenih učinkov naproksena niso ugotovili.

Prav tako niso opazili vpliva naproksena na fertilitetno teratogenih in embriotoksičnih učinkov.

Pri dajanju naproksena v pozni gestaciji sta bila gestacijski čas in čas poroda podaljšana.

Lahko se pojavijo neželeni učinki v srčno-žilnem sistemu ploda, tj. motnje v zapiranju duktusa arteriosusa, kar lahko povzroči kongestivno srčno odpovedovanje pri plodu ali perzistirajočo pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih.

Predklinične učinke so opazili samo pri močno preseženi največji izpostavljenosti za človeka, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
oranžno rumeno S (E110)
koruzni škrob
povidon
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
propilenglikol

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.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

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

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

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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/93/01080/001, 003, 004

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 5. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 2. 4. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 10. 2023