

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Nalgesin 220 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg naproksena, v obliki 220 mg natrijevega naproksenata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

- natrij: 0,87 mmol (20,06 mg)/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bledo sivo modre tablete s kovinskim sijajem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nalgesin je indicirano pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let za:

- kratkotrajno simptomatsko zdravljenje blage do zmerne bolečine (kot so glavobol, zobobol, menstrualna bolečina, bolečina v sklepih in mišicah).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci, stari 12 let in več

Običajni odmerek je 1 filmsko obložena tableta na 8 do 12 ur.

Bolnik lahko na začetku vzame 2 filmsko obloženi tableti in po potrebi po 8 do 12 urah še 1 tableto.

Največji dnevni odmerek so 3 filmsko obložene tablete (kar ustreza 660 mg natrijevega naproksenata).

Če bolečina ne popusti v 5 dneh ali če se simptomi poslabšajo, glede nadaljnje uporabe zdravila presodi zdravnik.

Starejši

Zdravilo Nalgesin priporočamo v najmanjših še učinkovitih odmerkih (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, starejši od 65 let, lahko vzamejo le 2 filmsko obloženi tableti na dan, 1 tableto na 12 ur.

Bolniki z zmanjšanim ledvičnim delovanjem

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

Največji odmerek za te bolnike sta 2 filmsko obloženi tableti na dan, 1 tableta na 12 ur.

Bolniki z jetrno okvaro

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

Največji odmerek za te bolnike sta 2 filmsko obloženi tableti na dan, 1 tableta na 12 ur.

PI_Text040053_2	- Updated:	Page 1 of 12
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starejših od 12 let, je odmerjanje enako kot pri odraslih.

Uporaba zdravila Nalgesin pri otrocih, starih od 2 do 12 let, ni priporočljiva. Zdravilo ni primerno za samozdravljenje, ker ni možno odmerjanje na podlagi telesne mase.

Zdravilo Nalgesin je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 2 let (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti cele z zadostno količino tekočine, med obrokom ali po njem.

Za bolnike z občutljivim želodcem je priporočljivo jemanje med obrokom.

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 zdravilno 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 oziroma krvavitev ali anamneza ponavljajočih se peptičnih razjed oziroma krvavitev (dve ali več jasno izraženih in dokazanih epizod).
- Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).
- Starost manj kot 2 leti.

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).

Izogibati se je treba sočasnemu jemanju zdravila Nalgesin z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2.

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

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

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). Kot vsa zdravila, ki jih jemljejo starejši bolniki, se tudi natrijev naproksenat priporoča v najmanjših še učinkovitih odmerkih.

Učinki na prebavila

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.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 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, 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 pred začetkom zdravljenja potrebna previdnost (posvet z zdravnikom ali s farmacevtom) 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. O učinkih nizkega odmerka natrijevega naproksenata, tj. 660 mg, ni dovolj podatkov, da bi lahko z gotovostjo sklepali o možnih trombotičnih tveganjih.

Učinki na kožo in podkožje

Zelo redko so v povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (glejte poglavje 4.8) poročali o hudih kožnih reakcijah (nekatero so lahko tudi smrtne), in sicer o ekfoliativnem 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 pojavijo v prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Nalgesin je potrebno prekiniti ob prvem pojavu kožnih izpuščajev, lezij na sluznicah ali drugih znakov preobčutljivosti.

Vpliv na plodnost

Nekatere ugotovitve kažejo, da lahko zdravila, ki zavirajo encim ciklooksigenazo in s tem sintezo prostaglandinov, vplivajo na ovulacijo in tako zmanjšajo plodnost ženske. Učinek je po prenehanju zdravljenja reverzibilen.

Jetrna okvara

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. Priporočljivo je jemanje najmanjših, a še učinkovitih odmerkov.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ledvična okvara

Natrijev naproksenat in njegovi presnovki se z glomerulno filtracijo izločajo predvsem skozi ledvice, zato ga morajo bolniki z zmanjšanim ledvičnim delovanjem jemati zelo previdno. Bolnikom z ledvično odpovedjo določimo kreatininski očistek in ga med zdravljenjem kontroliramo. Če je kreatininski očistek manjši od 20 ml/min (0,33 ml/s), zdravljenje z natrijevim naproksenatom ni priporočljivo.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Nalgesin ni priporočljiva pri otrocih, starih od 2 do 12 let, ker ni možno odmerjanje na podlagi telesne mase. Otroci, mlajši od dveh let, zdravila Nalgesin ne smejo uporabljati.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Dve tableti zdravila Nalgesin vsebujeta 40,1 mg natrija, kar je enako 2,0 % 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

- Kortikosteroidi: poveča tveganje za nastanek razjed ali krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- Antikoagulantni: lahko poveča učinek antikoagulantov, npr. varfarina (glejte poglavje 4.4).
- Antitrombotična zdravila in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina: poveča tveganje za pojav krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- 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.
- Diuretiki, ACE inhibitorji in antagonisti angiotenzina II: Natrijev naproksenat lahko zmanjša učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (npr. pri dehidriranih ali starejših bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasna uporaba ACE inhibitorja ali antagonista angiotenzina II z učinkovinami, ki zavirajo delovanje ciklooksigenaze, privede do dodatnega poslabšanja delovanja ledvic, vključno z akutno ledvično odpovedjo, ki pa je navadno reverzibilna. To interakcijo je potrebno upoštevati pri bolnikih, pri katerih se nesteroidni antirevmatiki uporabljajo sočasno z ACE inhibitorji ali inhibitorji angiotenzina II. Ob sočasni uporabi omenjenih kombinacij je potrebna previdnost, posebno pri starejših bolnikih. Poskrbeti je potrebno, da so bolniki ustrezno hidrirani ter premisliti o morebitnem spremljanju delovanja ledvic, tako po začetku zdravljenja kot med njim.
- Sočasno zdravljenje z acetilsalicilno kislino in drugimi nesteroidnimi antirevmatiki, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, ni priporočljivo, ker se lahko poveča možnost pojava neželenih učinkov.
- Sočasno zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo enako zdravilno učinkovino ne priporočamo.
- Natrijev naproksenat se skoraj v celoti veže na plazemske beljakovine, zato je pri sočasnem dajanju derivatov hidantoina ali sulfonilsečnine potrebna previdnost.
- Natrijev naproksenat zmanjša z acetilsalicilno kislino induciran antiagregatorni učinek.
- Natrijev naproksenat lahko zmanjša natriuretični učinek furosemida.
- Pri sočasnem zdravljenju z litijem in natrijevim naproksenatom se poveča plazemska koncentracija litija.
- Natrijev naproksenat zmanjša 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 naproksena.
- Sočasno jemanje ciklosporina lahko poveča tveganje za ledvično okvaro.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- Kot drugi nesteroidni antirevmatiki tudi natrijev naproksenat 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.
- Natrijev naproksenat, tako kot drugi nesteroidni antirevmatiki, lahko zmanjša izločanje pemetrekseda. Ob sočasni uporabi visokih odmerkov NSAID in pemetrekseda je potrebna previdnost. Pri bolnikih z blagim do zmernim zmanjšanim delovanjem ledvic se je potrebno izogibati dajanju nesteroidnih antirevmatikov dva dni pred in dva dni po uporabi pemetrekseda. Če je sočasna uporaba nujna, je potrebno skrbno spremljati toksičnost.
- Tveganje za pojav neželenih gastrointestinalnih učinkov ob jemanju natrijevega naproksenata je večje pri ljudeh, ki redno uživajo večje količine alkohola in pri ljudeh, ki so predhodno zlorabljali alkohol. Sočasno jemanje natrijevega naproksenata in alkohola prav tako poveča pojav neželenih učinkov na gastrointestinalni trakt.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

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 Nalgesin 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 nosečnosti se zato natrijev naproksenat 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 Nalgesin 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 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 Nalgesin je zato v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Med dojenjem je jemanje zdravila Nalgesin odsvetovano.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nalgesin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Neželeni učinki, o katerih so ob uporabi naproksena najpogosteje poročali, so gastrointestinalne narave in vključujejo peptični ulkus, perforacijo ali gastrointestinalno krvavitev, poročali so tudi o slabosti, bruhanju, driski, flatulenci, zaprtju, bolečinah in nelagodju v trebuhu, stomatitisu ter poslabšanju Chronove bolezni ali kolitisa. V povezavi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju. Pogosto opaženi neželeni učinki so še glavobol, vrtoglavica, omotičnost, zaspanost, motnje vida, palpitanje, dispneja, žeja in povečano znojenje ter srbenje, kožni izpuščaji, ehimoze in purpura.

Tabelarni povzetek neželenih učinkov

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 ($< 1/10\ 000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		eozinofilija, granulocitopenija, levkopenija, trombocitopenija		
Bolezni živčevja	glavobol, vrtoglavica, omotičnost, zaspanost	depresija, nenormalne sanje, nesposobnost koncentracije, nespečnost, občutek slabosti		
Očesne bolezni	motnje vida			
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus, motnje sluha	okvare sluha		
Srčne bolezni	edemi, palpitanje	kongestivno srčno popuščanje		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	eozinofilni pnevmonitis		
Bolezni prebavil	slabost, zaprtje,	krvavitve iz prebavil in/ali perforacija želodca,	ulcerozni stomatitis,	gastritis
PI_Text040053_2	- Updated:			Page 6 of 12

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	bolečine v trebuhu, dispepsija, driska, stomatitis, flatulenca	hematemeza, melena, bruhanje	ponovitve ali poslabšanje ulceroznega kolitisa ali Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečane vrednosti jetrnih encimov, zlatenica		
Bolezni kože in podkožja	srbenje, kožni izpuščaji, ekhimoze, purpura	alopecija, fotosenzitivni dermatitis	mehurjaste reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo	pseudoporfirija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v mišicah in mišična šibkost		
Bolezni sečil		glomerulni nefritis, hematurija, intersticijski nefritis, nefrotični sindrom, zmanjšanje ledvičnega delovanja, ledvična odpoved, ledvična papilarna nekroza, povišane vrednosti serumskega kreatinina		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	žeja, znojenje	preobčutljivostne reakcije, motnje menstruacije, pireksija - mrzlica, vročica		

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- aplastična anemija, hemolitična anemija

Bolezni imunskega sistema

- alergijske reakcije (vključno z obraznim edemom in angioedemom)

Bolezni živčevja

- aseptični meningitis, kognitivne motnje, vznemirjenost

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- hepatitis, okvara jeter

Bolezni kože in podkožja

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

Žilne bolezni

- vaskulitis, modrikast izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- periferni edem, hiperglikemija, hipoglikemija

PI_Text040053_2	- Updated:	Page 7 of 12
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni prebavil

Najpogostejše 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). Poročali so o slabosti, bruhanju, driski, flatulenci, zaprtju, nelagodju v trebuhu, bolečinah v trebuhu, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu, poslabšanju kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Manj pogosto se je pojavil gastritis.

Bolezni srca

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju. Podatki iz kliničnih preizkušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je jemanje nekaterih NSAR (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).

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko so poročali o buloznih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo.

Bolezni sečil

Uporaba nesteroidnih antirevmatikov lahko povzroči akutno ledvično odpoved, kar se kaže kot edem, nenadna pridobitev telesne mase ter elektrolitske motnje. Običajno je z NSAR povzročena ledvična odpoved reverzibilna v nekaj dneh do tednih po prekinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih s povečanim tveganjem za odpovedovanje ledvic je potrebno spremljati delovanje ledvic. V primeru proteinurije, povečane koncentracije dušika sečnine (BUN), kreatinina ali kalija v krvi, je potrebno zdravljenje z naproksenom prekiniti.

Pediatrična populacija

Pričakovati je, da bodo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih.

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

Znaki in simptomi

Pri naključno ali namenoma zaužitih velikih količinah natrijevega naproksenata se navadno pojavijo učinki na prebavni trakt (npr. zgaga, bruhanje, bolečine v trebuhu, slabost) in krči, lahko se pojavijo tudi omotica, podaljšanje časa strjevanja krvi in motnje zavesti.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravljenje

Pri akutni zastrupitvi je potrebno čim hitreje odstraniti zaužiti naproksen, bodisi s povzročitvijo bruhanja ali z izpiranjem želodca. Nadaljujemo s podpornim in simptomatskim zdravljenjem. Aktivno oglje uporabimo samo v primeru, če od zaužitja ni minilo veliko časa.

Antidota ni, hemodializa pa zaradi visoke stopnje vezave na beljakovine ni učinkovita.

Pediatrična populacija

Simptomi in zdravljenje prevelikega odmerjanja so enaki kot pri odraslih. Pogostnost določenih simptomov in znakov je lahko pri otrocih drugačna, tako se npr. izpuščaj in podaljšanje časa strjevanja krvi pogosteje pojavita pri otrocih kot pri odraslih. Pogostnost učinkov na osrednji živčni sistem in na gastrointestinalni trakt je enaka za vse starosti, ostali učinki pa se pogosteje pojavljajo pri odraslih.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom, derivati propionske kisline. Oznaka ATC: M01AE02.

Mehanizem delovanja

Glavni mehanizem delovanja je zaviranje encima ciklooksigenaza, ki sodeluje pri nastajanju prostaglandinov. Posledica so zmanjšane koncentracije prostaglandinov v različnih telesnih tekočinah in tkivih.

Farmakodinamični učinki

Natrijev naproksenat je nesteroidni antirevmatik s protivnetnim, protibolečinskim in protivročinskim delovanjem. Večina farmakoloških učinkov naproksena in drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil, naj bi bila neposredna ali posredna posledica zaviranja sinteze prostaglandinov. Tako kot druga nesteroidna protivnetna zdravila je naproksen *in vitro* močan zaviralec sekundarne faze agregacije trombocitov pri ljudeh.

Klinična učinkovitost in varnost

Natrijev naproksenat lahko podobno kot vsi nesteroidni antirevmatiki lahko povzroči mikrokrvavitve in endoskopsko potrjene lezije v prebavilih. Ugotovili so, da slednjih povzroča manj kot acetilsalicilna kislina in indometacin in več kot diflunisal, etodolak, nabumeton in 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.

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost in varnost pri otrocih, mlajših od 2 let, nista dokazani.

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, zato je hitro dosežena protibolečinsko učinkovita koncentracija v plazmi. Po

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

enkratnem odmerku natrijevega naproksenata je maksimalna koncentracija naproksena v plazmi dosežena v 1 do 2 urah, odvisno od polnosti želodca. Zaradi dolge razpolovne dobe protibolečinski učinek traja do 12 ur. Čeprav hrana absorpcijo upočasni, ne zmanjša njenega obsega. Ravnovesje koncentracij (steady state) se vzpostavi največ po 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 10 % telesne mase.

Biotransformacija

Približno 70 % zdravilne učinkovine se izloči nepresnovljene, od tega je 60 % vezane na glukuronsko kislino oz. druge konjugate, 10 % pa proste. Preostalih 30 % naproksena se presnovi v neučinkoviti 6-demetil-naproksen.

Izločanje

Približno 95 % naproksena se izloči s sečem, z blatom 3 % ali manj. 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.

Linearnost/Nelinearnost

Koncentracija naproksena v plazmi narašča linearno z velikostjo odmerkov do 500 mg. Pri večjih odmerkih je linearnost manjša; zaradi nasičene vezave naproksena na plazemske beljakovine je povečan tudi kreatininski očistek.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

O študijah, ki bi proučevale farmakokinetično/farmakodinamično razmerje, ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološki testi na različnih živalskih vrstah pri različnih poteh uporabe so pokazali nizko akutno toksičnost naproksena. V študijah kronične toksičnosti je imel naproksen profil toksičnosti, ki je značilen za nesteroidna protivnetna zdravila, in sicer povzročil je gastrointestinalno toksičnost, pri velikih odmerkih pa poškodbo ledvic.

Študije na živalih niso pokazale učinka na plodnost, vendar pa nekateri dokazi kažejo, da zaviralci sinteze prostalandinov lahko zaradi vpliva na ovulacijo reverzibilno zmanjšajo plodnost pri ženskah (glej poglavje 4.6).

Zaradi zaviranja sinteze prostaglandinov lahko dajanje naproksena v zadnjem obdobju gestacije povzroči zakasnitev kotitve, kar se je pokazalo v študijah na podganah.

Pri živalih lahko uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov poveča pred- in postimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov in plodov. Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko v obdobju organogeneze povzroči pojav različnih malformacij pri živalih, vključno s srčno-žilnimi malformacijami: prezgodnje zapiranje ductus arteriosusa lahko privede do kongestivne srčne insuficience in perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6).

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri uporabi naproksena niso opazili nobenih teratogenih učinkov in v dveletni študiji pri podganah ni bilo znakov karcinogenega potenciala. V testih mutagenosti naproksen ni bil mutagen.

Tako kot številni drugi nesteroidni antirevmatiki, ki so strukturno sorodni propanojski kislini, je tudi naproksen fototoksičen, kar lahko vodi do poškodb molekul DNA (*in vitro* testi).

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
indigotin (E132)
aluminijev kalijev silikat (E555)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforiran pretisni omot (Al/PVC): 10 filmsko obloženih tablet (1 pretisni omot po 10 filmsko obloženih tablet), v škatli.

Perforiran pretisni omot (Al/PVC): 20 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 10 filmsko obloženih tablet), v škatli.

Perforiran pretisni omot (Al/PVC): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 filmsko obloženih tablet), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

H/94/01077/008-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 6. 1994

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 7. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 7. 2023