

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nalgesin L 275 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 275 mg naproksennatrija, što odgovara 250 mg naproksena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,09 mmol (25,079 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete su ovalne, lagano izbočene, plave boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nalgesin L je indiciran za kratkotrajno simptomatsko liječenje primarne dismenoreje u žena dobi od 16 do 50 godina, težine veće od 50 kg.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najniže učinkovite doze kroz najkraće razdoblje koje je potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.).

Žene dobi od 16 do 50 godina težine veće od 50 kg:

Prvoga dana inicijalno uzeti 2 tablete (550 mg) te zatim po potrebi jednu tabletu (275 mg) nakon 8 do 12 sati.

Drugoga i trećega dana, po potrebi, treba uzeti jednu tabletu (275 mg) svakih 8-12 sati. Ne smiju se uzeti više od 3 tablete dnevno.

Trajanje liječenja

Dopušteno trajanje liječenja bez savjetovanja s liječnikom je 5 dana (odrasli) i 3 dana (adolescenti). Ako se bolesniku nakon 3 dana stanje ne poboljša ili se pogorša, treba potražiti savjet liječnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ovaj se lijek mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.). Naproksennatrij je kontraindiciran u bolesnika s vrijednostima klirensa kreatinina nižim od 30 ml/min (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Ovaj se lijek mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.). Naproksennatrij je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Doziranje za djecu stariju od 16 godina s tjelesnom težinom većom od 50 kg je isto kao i za odrasle osobe.

Nalgesin L se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 16 godina.

Način primjene

Kroz usta. Preporučuje se uz ili nakon obroka progutati čitavu tabletu s vodom.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Anamneza bronhospazma, astme, rinitisa, urtikarije, koji su povezani s primjenom acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) (vidjeti dio 4.4.).

Aktivan peptički ulkus i aktivno gastrointestinalno krvarenje.

Anamneza peptičkog ulkusa, gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije, povezanih s prethodnom terapijom NSAIL.

Teško zatajenje srca.

Teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

Teško oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje.

Posljednje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Naproksen nije indiciran u samoliječenju podskupina bolesnika u kojih liječnik treba razmotriti primjenu lijekova za smanjenje gastrointestinalnog rizika (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.):

- uz istodobnu primjenu antikoagulansa,
- uz istodobnu primjenu antitrombotika,
- uz istodobnu primjenu kortikosteroida,
- uz istodobnu primjenu drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najniže učinkovite doze kroz najkraće razdoblje koje je potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. i upozorenja o gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizicima u nastavku).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Prije uvođenja liječenja u bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili zatajenja srca potreban je oprez (razgovor s liječnikom ili ljekarnikom) jer su zabilježeni simptomi kao zadržavanje tekućine, hipertenzija i edem povezani s NSAIL terapijom.

Podaci iz kliničkih ispitivanja te epidemiološki podaci upućuju na to da upotreba koksiba i nekih NSAIL-a (osobito u visokim dozama te dugotrajnoj terapiji) mogu biti povezani s malim povećanjem rizika pojave arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkta miokarda ili moždanog udara). Iako podaci upućuju da upotreba naproksena (1100 mg dnevno) može biti povezana s nižim rizikom, taj se rizik ne može u potpunosti isključiti. Nema dovoljno podataka o učincima niskih doza naproksena od 275 mg – 825 mg da bi se došlo do zaključaka o mogućim rizicima pojave tromboze.

Gastrointestinalni učinci

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu biti fatalni, zabilježeni su sa svim NSAIL u bilo koje doba tijekom liječenja, s ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Iako se naproksen obično dobro podnosi, zabilježeni su slučajevi gastrointestinalnog krvarenja. Stoga bolesnici s anamnezom gastrointestinalne bolesti ne smiju uzimati naproksen (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti trebaju prijaviti bilo koji neuobičajeni abdominalni simptom. U bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik ulceracija ili krvarenja, poput oralnih kortikosteroida, antikoagulansa poput varfarina, antitrombotika poput acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova ovaj lijek nije indiciran za samoliječenje (vidjeti dio 4.3. i 4.5.). Nužan je oprez u bolesnika u kojih se istodobno primjenjuju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, jer mogu povećati rizik ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.5.).

Ako u bolesnika koji uzima ovaj lijek dođe do gastrointestinalnih krvarenja ili ulceracije, liječenje treba prekinuti.

Ozbiljne gastrointestinalne nuspojave mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme u bolesnika na terapiji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Čini se da trajanje liječenja ne utječe na rizik od njihove pojave. Dosadašnje studije nisu identificirale bilo koju podskupinu bolesnika koja ne bi bila izložena riziku razvoja peptičkog ulkusa ili krvarenja. Međutim, stariji i onemoćali bolesnici slabije podnose gastrointestinalne ulceracije ili krvarenje od drugih. Većina ozbiljnih gastrointestinalnih događaja povezanih s nesteroidnim protuupalnim lijekovima dogodila se u ovoj populaciji bolesnika.

NSAIL treba oprezno davati bolesnicima s anamnezom gastrointestinalne bolesti (ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti) jer može doći do pogoršanja njihovog stanja (vidjeti dio 4.8.).

Protuupalni i antipiretički učinci naproksena mogu smanjiti upalu i vrućicu, smanjujući time njihovu korist u smislu dijagnostičkih znakova.

U bolesnika s anamnezom astme ili alergijske bolesti, primjena naproksena može izazvati bronhospazam.

Oštećenje funkcije bubrega

Upotreba NSAIL može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega.

Bolesnici sa smanjenom funkcijom bubrega ili srca smiju koristiti naproksen samo uz veliki oprez i pod nadzorom liječnika koji će pratiti kreatinin u serumu i/ili klirens kreatinina. Kada je početni klirens kreatinina manji od 30 ml/min, ne preporučuje se upotreba naproksena (vidjeti dio 4.3.).

U slučaju smanjenog protoka krvi kroz bubrege, bolesnicima treba procijeniti funkciju bubrega prije i tijekom liječenja naproksenom (vidjeti dio 4.2.). Treba razmotriti smanjenje dnevne doze kako bi se izbjegla mogućnost prekomjernog nakupljanja metabolita naproksena u ovih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici sa smanjenom funkcije jetre smiju uzimati naproksen samo pod nadzorom svog liječnika (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.). Pri poremećaju funkcije jetre dolazi do povećanja koncentracije nevezanog naproksena u plazmi. Nije poznat značaj ovoga, ali savjetuje se oprez u slučajevima kad su potrebne visoke doze.

Hematološki učinci

Naproksen smanjuje agregaciju trombocita te produljuje vrijeme krvarenja.

Bolesnike s poremećajima zgrušavanja krvi ili bolesnike koji se liječe lijekovima koji utječu na hemostazu treba pažljivo motriti ako uzimaju lijekove koji sadrže naproksen te ovaj lijek nije indiciran za samoliječenje u navedenih podskupina bolesnika (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnici s visokim rizikom od krvarenja ili oni na punoj antikoagulantnoj terapiji (npr. derivatima dikumarola) mogu imati povećan rizik od krvarenja ukoliko uzimaju lijekove koji sadrže naproksen te ovaj lijek nije indiciran za samoliječenje u navedenih podskupina bolesnika (vidjeti dio 4.3.).

Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije

U osjetljivih pojedinaca može doći do reakcija preosjetljivosti. Do anafilaktičkih (anafilaktoidnih) reakcija može doći i u bolesnika sa i bez anamneze preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu, druge nesteroidne protuupalne lijekove ili lijekove koji sadrže naproksen. Također se mogu pojaviti u pojedinaca s anamnezom angioedema, bronhospastičke reaktivnosti (npr. astme), rinitisa i nosnih polipa, alergijskih bolesti, kroničnog respiratornog poremećaja ili osjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu. Ovo se također odnosi na bolesnike s dijagnosticiranom alergijom (koja se, između ostalog, manifestira kožnim reakcijama, svrbežom ili osipom) na naproksennatrij ili druge NSAIL-e (vidjeti dio 4.3).

Anafilaktoidne reakcije, poput anafilaksije, mogu dovesti do fatalnog ishoda.

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, od kojih su neke fatalne, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, vrlo su rijetko zabilježene u vezi s upotrebom NSAIL-a (vidjeti dio 4.8.). Primjenu lijekova treba prekinuti na prvu pojavu kožnog osipa, lezija sluznice ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Steroidi

Bolesnici koji uzimaju steroide ne smiju uzimati naproksen, ovaj lijek nije indiciran za samoliječenje u navedenih podskupina bolesnika (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Učinci na oči

Studije nisu pokazale nikakve promjene na očima koje bi bile povezane s primjenom naproksena. Rijetko su u osoba koje su koristile NSAIL, uključujući naproksen, zabilježene nuspojave vezane za oči uključujući papilitis, retrobulbarni optički neuritis i edem papile, iako se ne može ustanoviti uzročno-posljedična povezanost. Prema tome, bolesnici, u kojih se pojave poteškoće vida tijekom liječenja lijekovima koji sadrže naproksen, trebaju obaviti oftalmološki pregled.

Kombiniranje s drugim NSAIL-ima

Ne preporučuje se kombiniranje lijekova koji sadrže naproksen s drugim NSAIL-ima, uključujući ibuprofen, selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 ili acetilsalicilatnu kiselinu, zbog kumulativnih rizika izazivanja ozbiljnih nuspojava vezanih za NSAIL-e. Ovaj lijek nije indiciran za samoliječenje u navedenih skupina bolesnika (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.)

Ovaj lijek ne smiju uzimati žene u kojih se menstruacijska bol pojavi više od godine dana nakon prve menstruacije, osim ako im tako ne savjetuje liječnik.

Pedijatrijska populacija

Nalgesin L se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 16 godina.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 25,079 mg natrija u jednoj filmom obloženoj tableti, što odgovara 1,25% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacija sa antikoagulansima, antitromboticima, drugim NSAIL i kortikosteroidima nije indicirana u samoliječenju jer je potrebna procjena od strane liječnika uključujući primjenu zaštitnih lijekova (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Naproksen se ne smije uzimati s drugim lijekovima, osim ako tako ne savjetuje liječnik ili ljekarnik.

Antikoagulansi

NSAIL-i mogu pojačati učinak antikoagulansa, poput varfarina (vidjeti dio 4.4.).

Antitrombotici

Postoji povećani rizik gastrointestinalnog krvarenja kod istodobne primjene s NSAIL-ima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Acetilsalicilatna kiselina

Klinički farmakodinamički podaci ukazuju da istodobna primjena acetilsalicilatne kiseline s naproksenom uzastopno više od jednog dana može inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na aktivnost trombocita te se ta inhibicija može zadržati nekoliko dana nakon prestanka liječenja naproksenom. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Kortikosteroidi

Istodobna primjena s NSAIL-ima može povećati rizik pojave gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Drugi NSAIL-i, uključujući inhibitore COX-2

Istodobna primjena dva ili više NSAIL-a povećava rizik pojave gastrointestinalnog oštećenja (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Litij

Pri istodobnoj primjeni litija i naproksennatrija mogu se povećati koncentracije litija u plazmi. Tijekom istodobne primjene moraju se pratiti razine litija u plazmi i prilagoditi doziranje.

Treba biti oprezan u bolesnika koji se liječe bilo kojim od sljedećih lijekova, jer su u nekih bolesnika zabilježene interakcije.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Postoji povećani rizik gastrointestinalnog krvarenja kod istodobne primjene s NSAIL-ima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Diuretici, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II

NSAIL-i mogu smanjiti učinak diuretika i drugih antihipertenzivnih lijekova.

U nekih bolesnika sa ugroženom funkcijom bubrega (npr. u dehidriranih bolesnika ili starijih bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega), istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II i ljekovitih tvari koje inhibiraju ciklooksigenazu mogu dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Nužno je razmotriti te interakcije u bolesnika koji uzimaju naproksennatrij istodobno s ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II. Stoga se ove kombinacije mora pažljivo primjenjivati, posebice u starijih bolesnika. Bolesnici moraju biti prikladno hidrirani, te se mora uzeti u obzir praćenje funkcije bubrega, nakon početka istodobne terapije i povremeno nakon nje.

Naproksen može smanjiti natrijuretsko djelovanje furosemida.

Tenofovirdisoproksilfumarat

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega nakon što se započelo s primjenom visoke doze ili većeg broja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-a) u bolesnika liječenih tenofovirdisoproksilfumaratom koji imaju čimbenike rizika za poremećaj funkcije bubrega. Ako se tenofovirdisoproksilfumarat daje istodobno s NSAIL-om, potrebno je na odgovarajući način pratiti funkciju bubrega.

Kod primjene NSAIL-a sa zidovudinom povećan je rizik od hematološke toksičnosti. Postoje dokazi za povećanje rizika od hemartroza i hematoma kod HIV (+) bolesnika s hemofilijom koji istodobno uzimaju terapiju sa zidovudinom i ibuprofenom.

Privremeni prekid liječenja Nalgesinom L preporučuje se 48 sati prije provedbe testova adrenalne funkcije, jer naproksen može interferirati s pojedinim testovima za 17-ketogene steroide. Pored toga, naproksen može interferirati s određenim testovima urinarne 5-hidroksindolacetatne kiseline.

Derivati hidantoina ili derivati sulfonilureje

Naproksen se u velikoj mjeri veže za proteine plazme te kod istodobne primjene derivata hidantoina ili derivata sulfonamida, koji se u velikoj mjeri vežu za proteine, može doći do predoziranja ovim lijekovima.

Srčani glikozidi

NSAIL mogu izazvati zatajenje srca, smanjiti brzinu glomerularne filtracije te povećati razine glikozida u plazmi.

Metotreksat

Naprosennatrij smanjuje tubularnu sekreciju metotreksata, stoga tijekom istodobne primjene može doći do pojačane toksičnosti metotreksata.

Probenecid

Istodobna primjena probenecida inhibira renalnu tubularnu sekreciju naproksena, povećavajući na taj način njegovu koncentraciju u plazmi i produžujući njegov poluživot.

Ciklosporin

Istodobna primjena ciklosporina može povećati rizik bubrežnog oštećenja.

Mifepriston

NSAIL-i se ne smiju koristiti 8-12 dana nakon primjene mifepristona, jer mogu smanjiti učinak mifepristona.

Antacidi, kolestiramin, hrana

Istodobna primjena antacida, kolestiramina ili hrane može odgoditi apsorpciju naproksena, ali ne utječe na njenu veličinu.

Laboratorijske pretrage

Savjetuje se ukidanje naproksena 48 sati prije provođenja testova funkcije nadbubrežnih žlijezda jer on može utjecati na neke testove za 17-ketogene steroide. Naproksen može utjecati na neke testove za 5-hidroksi-indolactenu kiselinu u urinu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećani rizik pobačaja i srčanih malformacija te gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina tijekom rane trudnoće. Apsolutni rizik pojave kardiovaskularne malformacije povećan je s manje od 1% na otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije.

U životinja je dokazano da primjena inhibitora sinteze prostaglandina povećava pred- i post-implantacijski gubitak te embrio-fetalnu smrtnost. Zapažena je i povećana incidencija raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, u životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina tijekom organogenetskog razdoblja. Naprosennatrij se ne smije davati tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće osim ako za to postoji jasna potreba. Ako žene koje nastoje ostati trudne ili one koje su u prvom ili drugom tromjesečju trudnoće uzimaju naprosennatrij, doza bi trebala biti što niža, a trajanje liječenja što je moguće kraće.

Svi inhibitori sinteze prostaglandina tijekom trećeg tromjesečja trudnoće mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonarnoj toksičnosti (s preranim zatvaranjem ductusa arteriosusa te pulmonarnoj hipertenziji);
- poremećaju funkcije bubrega, što može dovesti do zatajenja bubrega s oligohidramnionom;

Majku i novorođenče na kraju trudnoće može izložiti sljedećem:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, protuagregacijskom učinku do kojeg može doći već pri vrlo niskim dozama;

- inhibiciji kontrakcija maternice što dovodi do kasnog ili produljenog porođaja. Stoga je naproksennatrij kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Dojenje

Ne preporučuje se primjena lijeka Nalgesin L tijekom dojenja jer se naproksennatrij izlučuje u majčino mlijeko.

Plodnost

Postoje neki dokazi da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina mogu uzrokovati oštećenje fertiliteta žena učinkom na ovulaciju. Taj učinak je reverzibilan nakon prestanka liječenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nalgesin L ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon uzimanja NSAID-a moguće su nuspojave poput omaglice, omamljenosti, umora i poremećaja vida. Ako se u bolesnika jave ove nuspojave, oni ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Tablični popis nuspojava

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

	Često	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperkalemija
Psijhijatrijski poremećaji		depresija, nesаница, konfuzija, halucinacije
Poremećaji živčanog sustava		glavobolje, parestezija, omaglica, napadaji, nesposobnost koncentracije, kognitivna disfunkcija, pobolijevanje, umor i mamurnost, aseptični meningitis
Poremećaji oka		poremećaji vida, optički neuritis
Poremećaji uha i labirinta		tinitus, oštećenje sluha, vrtoglavica
Srčani poremećaji		edem, hipertenzija te zatajenje srca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		eozinofilni pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje, proljev, vjetrovi, zatvor, dispepsija, abdominalna bol	peptički ulkusi, perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti, gastritis
Poremećaji jetre i žuči		abnormalna funkcija jetre, hepatitis i žutica
Poremećaji kože i	osipe raznih tipova,	fotosenzitivnost, alopecija, urtikariju, purpuru,

potkožnog tkiva	svrbež	angioedem, multiformni eritem, bulozne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		nefrotoksičnost različitih oblika, uključujući glomerularni nefritis, intersticijski nefritis, nefrotični sindrom, hematuriju i zatajenje bubrega

Opis odabranih nuspojava

Gastrointestinalne: najčešće zabilježene nuspojave su gastrointestinalne prirode. Mogu nastati peptički ulkusi, perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, koji mogu nekad biti fatalni, pogotovo u starijih osoba (pogledajte dio 4.4.). Nakon primjene su zabilježeni mučnina, povraćanje, proljev, vjetrovi, zatvor, dispepsija, abdominalna bol, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (pogledajte dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi). Vrlo rijetko je zabilježen gastritis.

Preosjetljivost: Zabilježene su reakcije preosjetljivosti nakon liječenja s NSAIL-om. One se mogu sastojati od (a) nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilaksije, (b) reaktivnosti dišnog sustava koja se sastoji od astme, pogoršane astme, bronhospazma ili dispneje ili (c) raznih kožnih poremećaja, uključujući osipe raznih tipova, svrbež, urtikariju, purpuru, angioedem te, rjeđe, bulozne dermatoze (uključujući epidermalnu nekrolizu, eritem multiforme i Stevens-Johnsonov sindrom).

Kardiovaskularne: Zabilježeni su edem, hipertenzija te zatajenje srca, povezani s liječenjem s NSAIL-ima.

Podaci iz kliničkih ispitivanja te epidemiološki podaci upućuju na to da upotreba koksiba i nekih NSAIL-a (osobito u visokim dozama te dugotrajnom liječenju) može biti povezana s malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkta miokarda ili moždanog udara) (pogledajte dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Slučajni ili namjerni unos velikih količina naproksennatrija može dovesti do bolova u abdomenu, mučnine, povraćanja, omaglice, tinitusa, razdražljivosti, poremećaja svijesti, poremećaja dišnog sustava, konvulzija i zatajenja bubrega.

Liječenje

Preporučuje se isprazniti želudac i provesti normalne suportivne mjere. Pravovremena primjena (unutar jednog sata od unosa) odgovarajuće količine aktivnog ugljena može smanjiti apsorpciju lijeka.

Pedijatrijska populacija

Simptomi predoziranja i zbrinjavanje su isti kao i u odraslih.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, Nesteroidni pripravci, Derivati propionske kiseline
ATK otnaka: M01A E02

Mehanizam djelovanja

Naproksen je derivat propionske kiseline. Djeluje kao protuupalna tvar, analgetik te u ljudi ima antipiretsku aktivnost. Svojim djelovanjem na ciklooksigenazu inhibira sintezu prostaglandina. Međutim, nije poznat njegov točni mehanizam protuupalnog djelovanja.

Farmakodinamički učinci

Naproksennatrij ima protuupalna, analgetska i antipiretska svojstva. Smatra se da većina farmakoloških učinaka naproksennatrija, kao što je slučaj i s drugim NSAIL-ima, proizlazi neposredno ili posredno iz inhibicije sinteze prostaglandina (PG). Kao i drugi NSAIL-i, naproksennatrij je snažan inhibitor sekundarne faze agregacije ljudskih trombocita *in vitro*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost naproksena procijenjeni su u okolnostima primjene lijekova bez recepta (engl. *over the counter*, OTC) u nekoliko dvostruko slijepih, randomiziranih, placebom kontroliranih, komparativnih kliničkih ispitivanja na nekoliko modela boli, uključujući dentalnu ekstrakciju, postoperativnu bol, dismenoreju, bolove u mišićima i zglobovima kod osteoartritisa. U svim je kliničkim ispitivanjima dokazana djelotvorna analgezija i značajno ublažavanje boli, koje je bilo jače od placeba, te slično ibuprofenu i acetaminofenu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Studije na životinjama upućuju na to da bi brza primjena aktivnog ugljena mogla smanjiti resorpciju naproksena.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, naproksen se u potpunosti resorbira iz probavnog sustava. Ovisno o unosu hrane, vršne koncentracije u plazmi postižu se 2 do 4 sata nakon unosa.

Distribucija

Više od 99% vezano je za proteine plazme. Poluživot u plazmi je između 12 i 15 sati.

Eliminacija

Urinom se izlučuje oko 95% doze. Naproksen prolazi placentalnu barijeru te se izlučuje u mlijeku.

U odnosu na standardnu tabletu, prilikom primjene filmom obloženih oblika, vršne razine u plazmi postižu se kasnije. Međutim, srednja površina ispod krivulja koncentracije u plazmi, i dakle biodostupnost, je jednaka. Tablete se ne raspadaju dok ne stignu u tanko crijevo, gdje je otapanje brzo i potpuno. Ova odgoda u resorpciji daje vrijednost naproksenu u bolesnika u kojih nije poželjno otapanje u želucu.

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje naproksena smanjuje se u teškim bolestima bubrega, no pri terapijskim dozama nije uočeno njegovo znatno nakupljanje.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre povećava se koncentracija nevezanog naproksena u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Očekuju se isti farmakokinetički parametri kao i u odraslih osoba.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rezultati toksikoloških ispitivanja otkrili su relativno nisku toksičnost naproksena: nuspojave se uglavnom pojavljuju u probavnom traktu. Nakon peroralne primjene, LD₅₀ vrijednosti su oko 0,5 g/kg tjelesne težine u štakora i više od 1,0 g/kg tjelesne težine u miševa, hrčaka i pasa. Toksikološka

ispitivanja su pokazala da miševi, zečevi, majmuni i svinje dobro podnose ponovljene doze naproksennatrija; toksičnost je izraženija u štakora, a osobito u pasa. Kao i kod ponovljene primjene drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, nuspojave se najčešće javljaju u probavnom sustavu i bubrezima.

Nisu primijećeni značajni učinci na plodnost, ipak ima nekih dokaza da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu izazvati oštećenje plodnosti žena učinkom na ovulaciju; što je reverzibilno nakon prestanka liječenja. Nisu primijećeni embriotoksični i teratogeni učinci. Ipak, davanjem naproksennatrija u kasnoj gestaciji, trajanje gestacije je produljeno i odgođen je porođaj. Također je utvrđeno da naproksen može uzrokovati nuspojave na fetalnom kardiovaskularnom sustavu (prijevremeno zatvaranje duktusa arteriosusa, kongestivno zatajenje srca, plućna hipertenzija). Nisu pronađeni mutageni ili karcinogeni učinci naproksena.

Naproksen prolazi kroz placentu i izlučuje se u mlijeko.

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dopuštenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

povidon

celuloza, mikrokristalična

talk

magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

makrogol

plava boja (E132)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC//Al): 10 filmom obloženih tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-733474832

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04.04.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. lipnja 2021.