

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

NALGESIN S 275 mg filmom obložena tableta
naproksen natrij

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

1 filmom obložena tableta sadrži 275 mg natrijeve soli naproksena
Pomoćna supstanca sa poznatim efektom:
-natrij: 1.09 mmol (25.097 mg)/tableti

Popis pomoćnih supstanci naveden je pod tačkom 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete: ovalne, lagano izbočene, prevučene plavim filmom

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nalgesin S ublažava bol i upalu te smanjuje vrućicu

- kod zubobolje i glavobolje,
- kod bolova u mišićima, zglobovima i kičmi,
- kod prevencije i ublažavanja migrene,
- kod menstrualnih bolova,
- kod bolova u mišićima i zglobovima koji prate prehladu i gripu,
- kod infektivnih bolesti - kao dopuna specifičnom liječenju, za smanjivanje boli, upale i vrućice.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca od 12 godina i više

Uobičajena doza jest 1 tableta. Doza se može ponoviti svakih 8 do 12 sati tako dugo dok bol perzistira. Prva doza može se udvostručiti, tj. dvije tablete mogu se uzeti zajedno ili u razmaku od jednog sata. Kod samoliječenja se preporučuje najviše 3 tableta na dan (825 mg); inače, najveća dnevna doza naproksen natrija je 1650 mg.

Pedijatrijska populacija

Nalgesin S se ne preporučuje za primjenu kod djece u dobi od 2 do 12 godina. Također nije prikladan za samoliječenje. Nalgesin S je kontraindiciran kod djece mlađe od 2 godine (vidjeti dio 4.3).

Stariji

Preporučuje se da naproksen natrij bude primijenjen u najnižoj djelotvornoj dozi (vidjeti dio 4.4). Bolesnici stariji od 65 godina trebaju uzeti tablete svakih 12 sati po potrebi.

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

Bolesnicima s bubrežnom insuficijencijom lijek treba davati oprezno (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Lijek treba davati s oprezom bolesnicima s poremećajima jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4).

O daljnjoj primjeni proizvoda treba se posavjetovati sa ljekarom ako povišena temperatura nije smanjena nakon 3 dana ili nema olakšanja bola nakon 5 dana.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Nuspojave se mogu svesti na minimum primjenjujući najmanju djelotvornu dozu kroz najkraće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na salicilate i druge nesteroidne protuupalne lijekove koja se manifestira kao bronhalna astma, urtikarija i rinitis.
- Ozbiljno oštećenje jetrene ili bubrežne funkcije.
- Ozbiljno srčano zatajivanje.
- Anamneza gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije povezane s prijašnjom NSAID terapijom.
- Aktivni ili anamnestički rekurentni peptički ulkus/hemoragija (dvije ili više odvojenih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja).
- Zadnje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).
- Kod djece mlađe od 2 godine.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Nuspojave se mogu svesti na minimum primjenom najniže djelotvorne doze u najkraćem vremenu potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 te GI i kardiovaskularni rizici niže).

Bolesnike s gastrointestinalnim bolestima, osobito s ulcerativnim kolitisom ili Chronovom bolešću (također u prošlosti) koji uzimaju naproksen natrij, ljekar treba strogo nadzirati jer se bolest može vratiti ili pogoršati. Do ozbiljnih gastrointestinalnih nuspojava može doći bez ikakvih prethodnih teškoća. Kao i kod ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova, kumulativna učestalost ozbiljnih nuspojava, gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije raste linearno s trajanjem liječenja. Uzimanje većih doza naproksen natrija vjerojatno će povećati rizik za nuspojave; stoga se ne smije premašiti preporučena doza ili uzimati lijek dulje nego što je propisano, tj. 3 dana za smanjivanje vrućice ili 10 dana za ublažavanje bolova.

Kod infektivnih bolesti potrebno je uzeti u obzir protuupalne i antipiretske učinke naproksen natrija jer on može maskirati znakove tih bolesti.

Budući da se naproksen natrij i njegovi metaboliti izlučuju prvenstveno preko bubrega glomerularnom filtracijom, kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom treba ga primjenjivati uz veliki oprez. Kod bolesnika s bubrežnim zatajivanjem potrebno je odrediti klirens kreatinina i pratiti ga tokom liječenja. Ako je klirens kreatinina manji od 20 ml/min (0,33 ml/s), liječenje naproksen natrijem se ne preporučuje.

Oprez je potreban kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom. Kod hroničnih alkoholnih bolesti jetre te vjerojatno kod drugih oblika ciroze, smanjene su ukupne plazmatske koncentracije, dok su plazmatske koncentracije nevezanog naproksen natrija povećane.

Preporučuje se primjena najmanjih djelotvornih doza.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja može biti veći ako se Nalgesin S uzima s alkoholom. Bolesnici s epilepsijom ili porfirijom koji uzimaju naproksen natrij trebaju biti pod strogim ljekarskim nadzorom.

Pedijatrijska populacija

Nalgesin S se ne preporučuje za primjenu kod djece u dobi od 2 do 12 godina. Također nije prikladan za samoliječenje.

Gastrointestinalni učinci

Stariji

Kod starijih osoba postoji povećana učestalost nuspojava zbog NSAID, naročito gastrointestinalno krvarenje i perforacija, koje mogu biti smrtonosne (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija koje mogu biti fatalne, prijavljeni su kod primjene svih NSAID u bilo koje vrijeme tokom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili ozbiljnih GI događaja u anamnezi.

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije je veći uz povećanje doza NSAID kod bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito ako je kompliciran zbog hemoragije ili perforacije (vidi dio 4.3) i kod starijih osoba. Ovi bolesnici trebaju započeti liječenje najmanjom raspoloživom dozom. Za ove bolesnike treba razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonске pumpe), a isto tako i za bolesnike kojima je istovremeno potreban aspirin u niskoj dozi ili drugi lijekovi koji vjerojatno povećavaju gastrointestinalni rizik (vidjeti niže i dio 4.5).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, osobito ako su stariji, trebaju prijaviti bilo kakve abdominalne simptome (naročito gastrointestinalno krvarenje), osobito u početnom stadiju liječenja. Potrebno je ukazati na oprez bolesnicima koji istovremeno primaju lijekove koji mogu povećati rizik ulceracije i krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antiagregacijski lijekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (vidjeti dio 4.5).

Kada se GI krvarenje ili ulceracija pojave kod bolesnika koji primaju Nalgesin S, liječenje treba prekinuti.

NSAID treba oprezno davati bolesnicima s gastrointestinalnom bolešću u anamnezi (ulcerativni kolitis, Chronova bolest) jer se njihovo stanje može pogoršati (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Oprez (razgovor s ljekarom ili farmaceutom) je neophodan prije početka liječenja pacijenata s anamnezom hipertenzije i/ili srčanim zatajivanjem, budući da su prijavljeni retencija tekućine i edem tokom liječenja neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID).

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci sugeriraju da primjena nekih NSAID (osobito u visokim dozama i kod dugotrajnog liječenja) može biti povezana s malim porastom rizika za arterijske trombotičke događaje (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Iako podaci ukazuju da primjena naproksena (1000 mg dnevno) može biti povezana s nižim rizikom, neki rizici se ne mogu isključiti. Ne postoji dovoljno podataka koji se odnose na učinke niske doze naproksen natrija, tj. 275 mg, da bi se izvukli čvrsti zaključci o mogućim rizicima za trombotičke događaje.

Kao i drugi lijekovi davani starijim pacijentima, naproksen natrij treba primjenjivati u najnižoj djelotvornoj dozi. Naproksen natrij treba izbjegavati kod ozbiljnih, svježih rana i najmanje 48 sati prije velikih operacija.

Učinci na kožu i potkožno tkivo

Ozbiljne reakcije na koži, neke od njih fatalne, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, prijavljene su vrlo rijetko tijekom primjene NSAID (vidjeti dio 4.8). Čini se da je kod pacijenata najveći rizik za pojavu ovih reakcija na početku provođenja terapije. Početak reakcija se pojavljuje u većini slučajeva tokom prvog mjeseca liječenja. Uzimanje Nalgesina S treba prekinuti kod prve pojave kožnog osipa, lezija sluznice ili bilo kojeg znaka preosjetljivosti.

Učinci na plodnost

Postoje neki dokazi da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina mogu narušiti plodnost žene tako da djeluju na ovulaciju. Ova pojava je reverzibilna uz prekid liječenja.

Tablete od 275 mg sadrže približno 25 mg natrija. Kod bolesnika, koji smiju uzimati samo ograničene količine soli to treba imati u vidu.

4.5 Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

- Istovremena primjena acetilsalicilne kiseline i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 se ne preporučuje jer može povećati rizik za nuspojave.
- Naproksen natrij može smanjiti agregaciju trombocita i produžiti vrijeme krvarenja, što treba imati na umu kada se određuje vrijeme krvarenja i tokom istovremenog liječenja antikoagulansima.
-

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- Klinički farmakodinamički podaci sugeriraju da istovremena upotreba naproksena više od jednog dana uzastopno može inhibirati učinak male doze acetilsalicilne kiseline na aktivnost trombocita, a ta inhibicija može potrajati i nekoliko dana nakon prestanka terapije naproksenom. Klinička važnost ove interakcije nije poznata.
- Istovremena primjena Naprosyna nije preporučljiva jer sadrži istu aktivnu supstancu, tj. naproksen.
- Budući da se naproksen natrij skoro potpuno veže na proteine plazme, kod istovremenog davanja derivata hidantoina ili derivata sulfonilureje potreban je oprez.
- Naproksen natrij može smanjiti natriuretički učinak furosemida.
- Naproksen natrij može smanjiti antihipertenzivni učinak drugih antihipertenzivnih lijekova.
- Plazmatske koncentracije litija povećava se istovremenom primjenom litija i naproksen natrija.
- Naproksen natrij smanjuje tubularnu sekreciju metotreksata; stoga se toksičnost metotreksata može povećati tokom istovremene primjene.
- Ako se istovremeno primjenjuje probenecid, biološko poluvrijeme naproksen natrija je produženo, a njegove plazmatske koncentracije povišene.
- Istovremena primjena ciklosporina može povećati rizik za oštećenje bubrežne funkcije.
- Kao i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi, naproksen može povećati rizik za oštećenje bubrežne funkcije kod bolesnika koji istovremeno primaju ACE inhibitore.
- In vitro ispitivanja su pokazala da istovremena primjena naproksen natrija i zidovudina povećava plazmatske koncentracije zidovudina.
- Kortikosteroidi: Povećan rizik za gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).
- Antikoagulansi: NSAID mogu pojačati učinke antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4).
- Antiagregacijski lijekovi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): Povećani rizik gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik za pobačaj i srčane malformacije te gastrošize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularnu malformaciju se povećao s manje od 1% na približno 1,5%. Vjeruje se da rizik raste s dozom i trajanjem liječenja. Kod životinja je davanje inhibitora sinteze prostaglandina rezultiralo povećanjem pre- i post-implantacijskog gubitka i embrio-fetalne smrtnosti. Također je prijavljena povećana učestalost različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, kod životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina tokom organogeneze. Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena naproksena može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Tokom prvog i drugog tromjesečja trudnoće naproksen natrij se ne smije davati, osim ako je zaista potreban. Ako se naproksen natrij primjenjuje kod žena koje pokušavaju zatrudnjeti ili tokom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, doza treba biti koliko je moguće niska, a trajanje liječenja što je moguće kraće. Nakon izlaganja naproksenu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramnija i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramniji ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje naproksenom.

Tokom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (preuranjeno suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i pulmonalna hipertenzija);
- bubrežnoj disfunkciji, koja može napredovati u bubrežno zatajivanje s oligo-hidramnizom (vidjeti prethodni dio teksta);

te majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produženju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku do kojeg može doći i kod vrlo niskih doza;

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- inhibiciji kontrakcija maternice, što rezultira odgođenim ili produljenim porođajem.

Prema tome, Nalgesin S je kontraindiciran tokom posljednjeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ne preporučuje se primjena Nalgesina S tijekom dojenja.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nalgesin S ne utiče na sposobnost za upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama.

4.8 Nuspojave

Nuspojave koje se mogu javiti tokom liječenja naproksen natrijem svrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- vrlo često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/10$ do $< 1/10$),
- manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- vrlo rijetko ($< 1/10.000$),
- nepoznato (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Gastrointestinalni poremećaji: Većina često zabilježenih nuspojava su po naravi gastrointestinalne. Mogu se pojaviti peptički ulkus, perforacija ili GI krvarenje, ponekad fatalno, osobito kod starijih osoba (vidjeti dio 4.4).

Unutar svakog grupiranja prema učestalosti, nuspojave su navedene po padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava navedena prema pojedinim organskim sustavima:

	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		eozinofilija, granulocitopenija, leukopenija, trombocitopenija		
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	glavobolja, vrtoglavica, omaglica, pospanost	depresija, nenormalni snovi, nesposobnost za koncentraciju, nesanica, osjećaj malaksalosti		
<i>Poremećaji oka</i>	poremećaji vida			
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	tinitus, poremećaji sluha	oštećenje sluha		
<i>Srčani poremećaji</i>	edem, palpitacije	kongestivno srčano zatajivanje		
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	dispneja	eozinofilni pneumonitis		
<i>Probavni poremećaji</i>	zatvor, abdominalna bol, mučnina, dispepsija, proljev, stomatitis, vjetrovi	gastrointestinalno krvarenje i/ili perforacija želuca, hematemeza, melena, povraćanje	ulcerozni stomatitis, povratak ili pogoršanje ulceroznog kolitisa ili Chronove bolesti (vidjeti	gastritis

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

			dio 4.4)	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		povišeni jetreni enzimi, žutica		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	pruritus, kožni osip, ekhimoza, purpura	alopecija, fotosenzitivni dermatitis	bulozne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		mišićna bol i slabost mišića		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>		glomerularni nefritis, hematurija, intersticijalni nefritis, nefrotični sindrom, bubrežna insuficijencija, bubrežno zatajivanje, bubrežna papilarna nekroza		
<i>Opšti poremećaji i stanje na mjestu primjene</i>	žed, znojenje	reakcije preosjetljivosti, menstrualni poremećaji, pireksija (zimica i povišena tjelesna temperatura)		

Povezano s liječenjem pomoću NSAID prijavljeni su edem, hipertenzija i srčano zatajivanje.

Klinički pokus i epidemiološki podaci sugeriraju da primjena nekih NSAID (osobito u visokim dozama i kod dugotrajnog liječenja) može biti povezano s malim porastom rizika za arterijske trombotičke događaje (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave kod kojih uzročna veza s naproksen natrijem nije poznata

Poremećaji krvi i limfnog sistema

- aplastična anemija, hemolitička anemija

Poremećaji nervnog sistema

- aseptički meningitis, kognitivna disfunkcija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- multiformni eritem, reakcije fotosenzitivnosti nalik na 'porphyria cutanea tarda' i bulozna epidermoliza, urtikarija

Kardiovaskularni poremećaji

- vaskulitis

Opšti poremećaji i stanje na mjestu primjene

- angioneurotski edem, hiperglikemija, hipoglikemija

Ako dođe do ozbiljnih nuspojava, liječenje treba prekinuti.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijekova u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

PI_Text057590_1	28.07.2023 - Updated: 28.07.2023	Page 6 of 9
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Nakon slučajne ili namjerne ingestije velike količine naproksen natrija, mogu se pojaviti abdominalna bol, mučnina, povraćanje, omaglica, tinitus, razdražljivost, a u težim slučajevima i hematemeza, melena, smetnje svijesti, respiratorni poremećaji, konvulzije i bubrežno zatajivanje. Indicirani su lavaža želuca, aktivni ugljen, antacidi, inhibitori H₂-receptora, inhibitori protonske pumpe, misoprostol i drugi oblici simptomatskog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Prema anatomsko-terapijskoj-hemijskoj klasifikaciji (Anatomical Therapeutic Chemical classification - ATC), naproksen je uvršten u skupinu nesteroidnih lijekova sa protuupalnim i antireumatskim djelovanjem (M01AE02).

Mehanizam djelovanja

Naproksen natrij je nesteroidni protuupalni lijek s protuupalnim, analgetskim i antipiretskim svojstvima. Njegov glavni mehanizam djelovanja je inhibicija ciklooksigenaze, enzima koji je uključen u nastajanje prostaglandina. Kao posljedica, razine prostaglandina u različitim tjelesnim tekućinama i tkivima su snižene.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kao i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi, naproksen natrij može prouzrokovati gastrointestinalna mikrokrvarenja i endoskopski potvrđene gastrointestinalne lezije. Dokazano je da naproksen natrij uzrokuje manje GI lezija nego acetilsalicilna kiselina i indometacin ali više nego diflunisal, etodolak, nabumeton i sulindak. Klinička ispitivanja su pokazala da bolesnici bolje podnose naproksen natrij nego aspirin i indometacin, dok između naproksen natrija i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova nije bilo razlika. Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, naproksen natrij inhibira agregaciju krvnih pločica, međutim, kad se koristi u terapijskim dozama malo utječe na vrijeme krvarenja. Naproksen natrij ne utiče na normalnu funkciju bubrega; postoji tek nekoliko izvještaja o nuspojavama kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ili srčanim zatajivanjem. Naproksen natrij ne djeluje urikozurično.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralnog davanja, naproksen natrij se hidrolizira u kiselom želučanom soku. Mikročestice naproksena se oslobađaju te se brže otapaju u tankom crijevu, što dovodi do brže i potpune apsorpcije naproksena i bržeg dostizanja analgetski djelotvornih plazmatskih razina. Nakon jednokratne doze naproksen natrija, vršna razina plazmatskog naproksena pojavljuje se za 1 do 2 sata, dok se nakon jednokratne doze naproksena pojavljuje za 2 do 4 sata, ovisno o punoći želuca. Iako hrana smanjuje stupanj apsorpcije, ne mijenja njezin obim. Koncentracija u stanju ravnoteže se dostiže nakon davanja do 5 doza, tj. za 2 do 3 dana. Plazmatske razine naproksena rastu proporcionalno veličini doza do 500 mg. Kod većih doza su manje proporcionalne; zbog zasićenosti vezanog naproksena na plazmatske bjelancevine, klirens kreatinina je također povećan.

Distribucija

Kod uobičajenog doziranja, razine naproksena u plazmi iznose između 23 mg/l i 49 mg/l. Kod koncentracija do 50 mg/l, 99% naproksena je vezano na plazmatske bjelancevine. Kod većih koncentracija je povećana nevezana frakcija aktivne tvari; kod koncentracije od 473 mg/l, izmjereno je

PI Text057590_1	28.07.2023 - Updated: 28.07.2023	Page 7 of 9
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

2,4% nevezanog naproksena. Zbog obimnog vezanja na plazmatske bjelančevine, volumen distribucije je malen, iznosi samo do 0,9 l/kg tjelesne težine.

Biotransformacija i izlučivanje

Približno 70% aktivne supstance se izlučuje nemetabolizirano, 60% vezano na glukuronsku kiselinu ili druge konjugate. Ostatak od 30% naproksena je metabolizirano u nedjelotvoran 6-demetil-naprosken.

Oko 95% naproksena se izlučuje u mokraći i 5% u fecesu. Biološko poluvrijeme naproksena iznosi 12 do 15 sati i ne ovisi o doziranju i plazmatskim razinama naproksena. Klirens kreatinina ovisi o razini naproksena u plazmi, vjerojatno zbog povećanog nevezanog udjela aktivne supstance kod povišene razine u plazmi.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rezultati toksikoloških ispitivanja dokazali su relativno nisku toksičnost naproksen natrija: nuspojave se uglavnom javljaju u gastrointestinalnom traktu. Nakon oralne primjene, vrijednosti LD₅₀ bile su oko 0,5 g/kg tjelesne težine kod štakora i više od 1,0 g/kg tjelesne težine kod miševa, hrčaka i pasa.

Toksikološka ispitivanja su pokazala da miševi, zečevi, majmuni i svinje dobro podnose ponovljene doze naproksen natrija i da je toksičnost izraženija kod štakora te osobito kod pasa. Kao i od ponovljene administracije drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, nuspojave su najčešće u gastrointestinalnom traktu i bubrezima.

Nisu primijećeni učinci na plodnost, niti embriotoksični i teratogeni učinci. Ako se naproksen natrij daje u kasnoj trudnoći, trudnoća je produžena, a porođaj odgođen. Također je ustanovljeno da naproksen natrij može imati nuspojave na fetalni kardiovaskularni sistem (preuranjeno zatvaranje ductus arteriosusa, kongestivna srčana insuficijencija, plućna hipertenzija).

Nisu zabilježeni mutageni ili karcinogeni učinci naproksen natrija.

Učinci u nekliničkim ispitivanjima, primijećeni samo kod izloženosti koje su dovoljno premašivale maksimalnu humanu izloženost, ukazuju na malu važnost za klinički primjenu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Povidon, mikrokristalna celuloza, talk, magnezij - stearat, hipromeloza, titan - dioksid (E 171), makrogol, indigotion (E 132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate

6.3 Rok trajanja

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakiranja

Blister (Al folija, PVC folija): 10 filmom obloženih tableta (1 blister sa 10 tableta), u kutiji.

Blister (Al folija, PVC folija): 20 filmom obloženih tableta (2 blistera sa 10 tableta), u kutiji.

Blister (Al folija, PVC folija): 30 filmom obloženih tableta (3 blistera sa 10 tableta), u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neotrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta.

7. PROIZVOĐAČ

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

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

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nalgesin S, 10 x 275 mg: 04-07.3-2-1361/21 od 11.11.2021.

Nalgesin S, 20 x 275 mg: 04-07.3-2-1360/21 od 11.11.2021.

Nalgesin S, 30 x 275 mg: 04-07.3-2-8609/23 od 04.11.2024.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04.11.2024. godine