

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nalgesin Relief 220 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 220 mg naproksennatrija, što odgovara 200 mg naproksena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- natrij: 0,87 mmol (20,063 mg)/tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete su ovalne, lagano bikonveksne, blijedo sivoplave tablete s metalnim sjajem, debljine: 4,2–4,6 mm i duljine: 13,5–13,8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nalgesin Relief 220 mg filmom obložene tablete indicirane su za odrasle osobe i adolescente starije od 16 godina s tjelesnom težinom većom od 50 kg za:

- kratkotrajno simptomatsko liječenje blage do umjerene boli (poput glavobolje, zubobolje, i menstrualne boli).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najniže učinkovite doze u najkraćem trajanju koje je potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.).

Odrasle osobe i adolescenti stariji od 16 godina s tjelesnom težinom većom od 50 kg

Preporučena doza za odrasle osobe i adolescente starije od 16 godina s tjelesnom težinom većom od 50 kg je jedna tableta svakih 8–12 sati.

Moguće je uzeti i početnu dozu od dvije tablete, a zatim po potrebi još jednu dodatnu tabletu nakon 8–12 sati.

Maksimalna dnevna doza su 3 filmom obložene tablete (660 mg).

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.

Stariji bolesnici

H A L M E D
04 - 10 - 2024
ODOBRENO

Potreban je oprez pri primjeni u starijih bolesnika zbog većeg rizika od ozbiljnih nuspojava i opasnosti od predoziranja (vidjeti dio 4.4.). U starijih bolesnika, ako je neophodno, primjenjuje se najniža učinkovita doza u najkraćem mogućem trajanju uz prethodno savjetovanje s liječnikom. Liječnik će razmotriti potrebu za istodobnom primjenom zaštitnih lijekova (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Maksimalna doza za starije bolesnike su 2 tablete dnevno, koje se uzimaju u dvije zasebne doze.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Maksimalna doza za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega su 2 tablete dnevno, koje se uzimaju u dvije odvojene doze.

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

Maksimalna doza za bolesnike s poremećajem funkcije jetre su 2 tablete dnevno, koje se uzimaju u dvije odvojene doze.

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 adolescente starije od 16 godina s tjelesnom težinom većom od 50 kg je isto kao i za odrasle osobe.

Nalgessin Relief se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 16 godina jer nije moguće doziranje u skladu s tjelesnom težinom.

Način primjene

Tablete se moraju progutati čitave s dovoljnom količinom tekućine uz obrok ili nakon obroka.

Bolesnicima s osjetljivim želucem preporučuje se uzimanje tableta uz obrok.

4.3. Kontraindikacije

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

Anamneza bronhospazma, astme, nosnih polipa, rinitisa, urtikarije, anafilaktičkih ili anafilaktoidnih reakcija vezanih uz acetilsalicilatnu kiselinu ili druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Aktivan peptički ulkus ili krvarenje.

Anamneza peptičkog ulkusa, krvarenja ili perforacije.

Teško oštećenje funkcije jetre.

Teško oštećenje funkcije bubrega.

Teško zatajenje srca.

Posljednje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje.

Djeca mlađa od 2 godine.

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,
- uz istodobnu primjenu selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina,
- u bolesnika starijih od 65 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najniže učinkovite doze u najkraćem trajanju koje je potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. i gastrointestinalne (GI) i kardiovaskularne rizike u nastavku).

Istodobna primjena lijeka Nalgesin Relief i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 mora se izbjegavati.

Naproksennatrij inhibira agregaciju trombocita i može produžiti vrijeme krvarenja. Bolesnike s poremećajima koagulacije ili one koji primaju terapiju lijekovima koji utječu na hemostazu se mora pažljivo pratiti tijekom terapije lijekom Nalgesin Relief, te ovaj lijek nije indiciran za samoliječenje u navedenim podskupinama bolesnika (vidjeti dio 4.3.).

Nužno je pažljivo pratiti jetrene i bubrežne parametre tijekom terapije lijekom Nalgesin Relief, posebice u starijih bolesnika, bolesnika s kroničnim kongestivnim zatajenjem srca ili kroničnim bubrežnim zatajenjem, te u bolesnika koji se liječe diureticima.

Starije osobe

U starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava na NSAIL-ima, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koja mogu imati smrtni ishod.

Naproxen nije indiciran za samoliječenje u starijih bolesnika. Kod njih je nužno razmotriti kombiniranu terapiju zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe) od strane liječnika (vidjeti dio 4.3.).

Krvarenje, ulceracija i perforacija u probavnom sustavu

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu biti fatalni, zabilježeni su sa svim NSAIL-ima u bilo koje doba tijekom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili pozitivne anamneze prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja. Najznačajniji rizični faktori za nastanak krvarenja, ulceracija i perforacija u probavnom sustavu jesu ulkus, osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija (vidjeti dio 4.3.) u povijesti bolesti, primjena u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.3.), doza (vidjeti dio 4.2.) i primjena drugih NSAIL-a, antikoagulanasa, antitrombotika i kortikostereoida (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.). U ovih je bolesnika nužno razmotriti kombiniranu terapiju zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe) od strane liječnika te ovaj lijek nije indiciran za samoliječenje u navedenim podskupinama bolesnika.

Bolesnici s anamnezom GI toksičnosti, osobito stariji, moraju prijaviti sve neuobičajene abdominalne simptome (poput GI krvarenja), osobito u početnoj fazi liječenja.

Nužan je oprez u bolesnika u kojih se istodobno primjenjuju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina.

Ako dođe do krvarenja ili ulceracije u probavnom sustavu bolesnika koji uzimaju naproksennatrij, liječenje se mora odmah prekinuti.

Nužan je oprez prilikom primjene NSAIL-a u bolesnika u kojih postoje anamnestički podaci o bolesti probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), budući da je moguća egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8.).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

U bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili zatajenja srca neophodan je oprez (savjetovanje s liječnikom ili ljekarnikom) prije početka liječenja i nadzor tijekom liječenja, jer su uz NSAIL terapiju zabilježeni retencija tekućine, hipertenzija i edem.

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci sugeriraju da primjena pojedinih NSAIL-a (osobito u visokim dozama i pri dugotrajnom liječenju) može biti povezana s blago povećanim rizikom pojave arterijskih trombotskih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar). Iako podaci pokazuju da primjena naproksena (1000 mg dnevno) može biti povezana s manjim rizikom, određeni rizik se ne

H A L M E D
04 - 10 - 2024
ODOBRENO

može isključiti. Nedostatni su podaci o učincima niske doze naproksena od 600 mg dnevno da bi bilo moguće donijeti neupitne zaključke o mogućim trombotskim rizicima.

Kožne reakcije

Kod primjene NSAIL-a vrlo rijetko su zabilježene teške kožne reakcije, od kojih su neke opasne po život ili smrtonosne, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) te reakciju na lijek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (vidjeti dio 4.8.). Čini se da bolesnici imaju najveći rizik pojave ovih reakcija na početku terapije, a početak reakcije u većini slučajeva je unutar prvog mjeseca liječenja. Pri prvoj pojavi kožnog osipa, mukoznih lezija ili drugih znakova preosjetljivosti, primjenu naproksennatrija se mora odmah prekinuti. Ako bolesnik razvije SJS, TEN ili DRESS tijekom primjene lijeka Nalgesin Relief, terapija lijekom Nalgesin Relief ne smije se ponovno započeti i mora se trajno obustaviti.

Mjere opreza vezane uz fertilitet

Neki dokazi ukazuju da primjena lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina može uzrokovati oštećenje fertiliteta žena učinkom na ovulaciju. To je reverzibilno po prekidu liječenja.

Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije

Do reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije) može doći u bolesnika sa i bez prethodne izloženosti ili preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu, druge nesteroidne protuupalne lijekove ili lijekove koji sadrže naproksennatrij. Također se mogu pojaviti u pojedinaca s anamnezom angioedema, bronhospastičke reaktivnosti (npr. astme), rinitisa, 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. Anafilaktoidne reakcije, uključujući anafilaksiju, mogu biti fatalne.

Oštećenje funkcije jetre

Nužan je oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.). U bolesnika s kroničnom alkoholnom bolešću jetre i drugim oblicima ciroze, smanjena je ukupna koncentracija naproksennatrija u plazmi, dok je koncentracija nevezanog naproksennatrija u plazmi povećana. Preporučuje se primjena najnižih učinkovitih doza.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se naproksennatrij i njegovi metaboliti izlučuju primarno putem bubrega glomerularnom filtracijom, bolesnicima s renalnom insuficijencijom naproksennatrij se mora davati vrlo oprezno (vidjeti dio 4.2.). U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega tijekom liječenja mora se odrediti i pratiti klirens kreatinina. Liječenje naproksennatrijem je kontraindicirano ako je klirens kreatinina manji od 30 ml/min (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Nalgesin Relief se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 16 godina jer nije moguće doziranje u skladu s tjelesnom težinom.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 20,063 mg natrija po tableti, što odgovara 1,0% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Doze od 2 tablete ili više sadrže više od 23 mg (1 mmol) natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacija sa antikoagulansima, antitromboticima, drugim NSAIL-ima, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) i kortikosteroidima nije indicirana u samoliječenju jer je potrebna procjena od strane liječnika uključujući primjenu zaštitnih lijekova (vidjeti dio 4.3.).

Antikoagulansi

NSAIL može pojačati učinke antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Antitrombotici i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

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 s naproksenom uzastupno 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.

Sljedeće kombinacije se ne preporučuju:

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Potrebna je posebna pažnja kod sljedećih kombinacija:

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.

Tenofovirdizoproksilfumarat

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 tenofovirdizoproksilfumaratom koji imaju čimbenike rizika za poremećaj funkcije bubrega. Ako se tenofovirdizoproksilfumarat daje istodobno s NSAIL-om, potrebno je na odgovarajući način pratiti funkciju bubrega.

Zidovudin

In vitro ispitivanja pokazala su da istodobna primjena naproksennatrija i zidovudina povećava koncentracije zidovudina u plazmi te može povećati hematološku toksičnost.

Furosemid

Naproksennatrij može smanjiti natriuretski učinak furosemda.

Derivati hidantoina ili derivati sulfonilureje

Budući da se naproksennatrij gotovo u potpunosti veže na proteine u plazmi, nužan je oprez pri istodobnoj primjeni derivata hidantoina ili derivata sulfonilureje jer se i ti lijekovi vežu na proteine u plazmi. Bolesnike istodobno liječene naproksennatrijem i hidantoinom, sulfonamidom ili sulfonilurejom mora se pratiti zbog eventualnog podešavanja doze.

Metotreksat

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

Probenecid

Ako se probenecid primjenjuje istodobno, produžuje se biološki poluvijek naproksennatrija, a njegove koncentracije u plazmi su povećane.

Ciklosporin

Istodobna primjena ciklosporina može povećati rizik bubrežnog oštećenja.

Laboratorijske pretrage

Savjetuje se privremeno ukidanje terapije naproksennatrijem 48 sati prije provođenja testova funkcije nadbubrežnih žlijezda jer on može utjecati na neke testove za 17-ketogene steroide. Naproksennatrij može utjecati i na neke analize 5-hidroksi-indolactone kiseline u urinu.

Hrana

Hrana može usporiti apsorpciju naproksennatrija.

Alkohol

Alkohol može povećati rizik pojave gastrointestinalnog krvarenja vezanog uz primjenu NSAID-a.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

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.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena naproksena može uzrokovati oligohidramniju uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko 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. Stoga se naproksen ne smije davati tijekom prvog i drugog tromjesečja osim ako nije prijeko potrebno. Ako naproksen primjenjuje žena koja pokušava zatrudnjeti, ili se primjenjuje tijekom prvog i drugog tromjesečja, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Nakon izlaganja naproksenu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramnija i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramnija ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje naproksenom.

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

- kardiopulmonarnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* te pulmonarna hipertenzija);
- oštećenju funkcije bubrega, što može dovesti do zatajenja bubrega s oligohidramnionom (vidjeti prethodni dio teksta);

Majku i novorođenče na kraju trudnoće može izložiti sljedećem:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, učinak inhibicije agregacije trombocita koji se može pojaviti već i pri vrlo malim dozama;
- inhibiciji kontrakcija maternice što dovodi do kasnog ili produljenog porođaja.

Posljedično, naproksen je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 5.3.).

Dojenje

Ne preporučuje se primjena lijeka Nalgesin Relief 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 Relief ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon uzimanja NSAIL-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

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da su ukupna pojavljivanja svih štetnih događaja s naproksennatrijem u jednokratnoj niskoj dozi od 1 tablete, jednokratnoj visokoj dozi od 2 tablete i višekratnim dozama mogu usporediti s placebom. Glavobolja (4,9%), mučnina (4,4%), omaglica (2,0%), povraćanje (1,8%) i dispepsija (1,9%) spadaju među najčešće (javljaju se u više od 1 slučaja na 100 bolesnika) zabilježene štetne događaje. Ozbiljne alergijske reakcije javljaju se vrlo rijetko.

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	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				granulocitopenija trombocitopenija aplastična anemija hemolitička anemija	
Poremećaji		alergijske			

H A L M E D
04 - 10 - 2024
O D O B R E N O

imunološkog sustava		reakcije (uključujući edem lica, angioedem)			
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja agitacija			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja omaglica omamljenost			reakcija nalik meningitisu	
Poremećaji oka		poremećaji vida			
Poremećaji uha i labirinta		tinitus poremećaji sluha			
Srčani poremećaji				tahikardija edem hipertenzija kongestivno zatajenje srca	
Krvožilni poremećaji		modrice			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				dispneja astma	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina dispepsija žgaravica povraćanje gastralgija vjetrovi bol u abdomenu nelagoda u abdomenu	proljevljev konstipacija	peptička ulceracija gastrointestinalna perforacija gastrointestinalno krvarenje hematemeza melena, ulcerozni stomatitis pogoršanje akutnog kolitisa, pogoršanje Crohnove bolesti	kolitis stomatitis	gastritis
Poremećaji jetre i žuči				žutica hepatitis abnormalni rezultati testova jetrene funkcije	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip svrbež	fotoosjetljivost alopecija vezikulo-bulozni osip poput Stevens Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize		reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4.), fiksna erupcija uzrokovana lijekom

H A L M E D
04 - 10 - 2024
O D O B R E N O

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		abnormalna bubrežna funkcija			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		zimica periferni edem			

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji probavnog sustava

Najčešće zabilježene nuspojave su gastrointestinalne prirode. Mogu nastati peptički ulkusi, perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, koji mogu nekad biti fatalni, pogotovo u starijih osoba (vidjeti dio 4.4.). Zabilježeni su mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.). Rjeđe je zabilježen gastritis. Rizik pojave gastrointestinalnog krvarenja ovisi o dozi i trajanju liječenja.

Srčani poremećaji

Zabilježeni su edem, hipertenzija i srčana insuficijencija kod liječenja s NSAIL-ima. Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci sugeriraju da primjena nekih NSAIL-a (osobito u visokim dozama i pri dugotrajnom liječenju) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo su rijetko zabilježene bulozne reakcije, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

Poremećaji imunološkog sustava

Kao što je slučaj i s drugim NSAIL-ima, može doći do alergijskih reakcija anafilaktičkog ili anafilaktoidnog karaktera i u bolesnika koji jesu i u onih koji nisu prethodno bili izloženi ovoj klasi lijekova. Tipični simptomi anafilaktičke reakcije uključuju: tešku i iznenadnu hipotenziju, ubrzanje ili usporavanje otkucaja srca, neuobičajen umor ili slabost, anksioznost, agitaciju, gubitak svijesti, otežano disanje ili gutanje, svrbež, urtikariju sa ili bez angioedema, crvenilo kože, mučninu, povraćanje, bol u abdomenu nalik na grč, proljev.

Pedijatrijska populacija

U djece se očekuju ista učestalost, vrsta i težina nuspojava kao i u odraslih osoba.

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 se traži 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 standardne 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: lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni lijekovi, ATK oznaka: M01AE02

Mehanizam djelovanja

Naproksennatrij je nesteroidni protuupalni lijek. Glavni mu je mehanizam djelovanja inhibicija ciklooksigenaze, enzima koji je uključen u stvaranje prostaglandina. Kao posljedica, smanjuju se razine prostaglandina u raznim tjelesnim tekućinama i tkivima.

Farmakodinamički učinci

Naproksennatrij ima protuupalna, analgetska i antipiretska svojstva. Smatra se da većina farmakoloških učinaka naproksennatrija, kao što je slučaj i s drugim NSAID, proizlazi neposredno ili posredno iz inhibicije sinteze prostaglandina (PG). Kao i drugi NSAID-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 lijeka 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

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, naproksennatrij se hidrolizira u kiselom želučanom soku. Otpuštaju se mikročestice naproksena, koje se potom u tankom crijevu brže otapaju. To rezultira bržom i potpunom apsorpcijom naproksena; stoga se analgetski djelotvorne razine u plazmi dostižu brže. Vršne koncentracije naproksena u plazmi postižu se nakon otprilike jednog sata od unosa. Iako hrana smanjuje brzinu apsorpcije, ne smanjuje njezin opseg. Zbog dugog poluvijeka analgetski učinak traje do 12 sati. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se poslije primjene do 5 doza, tj. unutar 2 do 3 dana.

Distribucija

Pri uobičajenom doziranju razine naproksena u plazmi kreću se između 23 mg/l i 49 mg/l. Pri koncentracijama do 50 mg/l, na proteine u plazmi veže se 99% naproksena. Pri višim koncentracijama povećava se nevezana frakcija djelatne tvari.

Biotransformacija

Približno 70% naproksena izlučuje se nemetabolizirano, 60% vezano je na glukuronsku kiselinu ili druge konjugate. Preostalih 30% naproksena metabolizira se u nedjelatni 6-demetil naproksen.

Eliminacija

Mokraćom se izlučuje približno 95% naproksena, a stolicom 5%.

Biološko poluvrijeme naproksena iznosi 12 do 15 sati i ne ovisi o doziranju ni razinama naproksena u plazmi. Klirens kreatinina ovisan je o razinama naproksena u plazmi, vjerojatno zbog povećanog

H A L M E D
04 - 10 - 2024
ODOBRENO

nevezanog dijela djelatne tvari pri višim razinama u plazmi.

Linearnost/nelinearnost

Razine naproksena u plazmi rastu proporcionalno s veličinom doze do 500 mg. Pri većim su dozama manje proporcionalne; zbog zasićenosti, vezanjem naproksena na proteine u plazmi, klirens kreatinina također se povećava.

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.

Starije osobe

Povećana je koncentracija nevezanog naproksena u plazmi, iako se njegova ukupna koncentracija u plazmi ne mijenja.

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 naproksennatrija: 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 naproksennatrij može uzrokovati nuspojave na fetalnom kardiovaskularnom sustavu (prijevremeno zatvaranje duktusa arteriosusa, kongestivno zatajenje srca, plućna hipertenzija). Nisu pronađeni mutageni ili karcinogeni učinci naproksennatrija.

Naproksennatrij 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 tablete:

povidon K30
celuloza, mikrokristalična
talk
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)

H A L M E D
04 - 10 - 2024
ODOBRENO

makrogol 8000
boja indigo carmine (E132)
aluminijev kalijev silikat (E555)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranje (Al folija, PVC folija): 10 ili 20 filmom obloženih tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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-468072886

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. 06. 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 02. 11. 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. listopada 2024.

H A L M E D
04 - 10 - 2024
ODOBRENO