

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Nalgesin forte 550 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 550 mg naproksennatrija, što odgovara 500 mg naproksena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- natrij: 2,18 mmola (ili 50,16 mg) po tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete: ovalne, lagano izbočene, plave boje, s urezom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Nalgesin forte je indiciran za smirenje bolova i upale te snižavanje povišene tjelesne temperature u odraslih osoba i adolescenata starijih od 16 godina s tjelesnom težinom većom od 50 kg.

Indikacije su:

- zubobolja i glavobolja
- bolovi u mišićima, zglobovima i kralježnici (uganuća i iščašenja)
- bolovi kod vratnog spondilitisa, fibrozitisa, burzitisa i tendinitisa
- bolna stanja u ginekologiji (bolovi i grčevi kod menstruacije, bolovi zbog stavljanja materničnog uloška, poslijeporođajni bolovi)
- postoperativni bolovi
- bolovi u mišićima i zglobovima koji prate prehladu i gripu
- prevencija i ublažavanje bolova kod migrene
- dopuna specifičnog liječenja pri infektivnim bolestima, za smirivanje bolova, upala i vrućice.

Naproksen se može koristiti i kod reumatskih bolesti jer djeluje protuupalno i analgetski pri reumatoidnom artritisu, artrozi, ankilozantnom spondilitisu i ulozima.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Nuspojave se mogu minimalizirati primjenom najniže djelotvorne doze u najkraćem trajanju koje je neophodno za kontroliranje simptoma (vidjeti dio 4.4.).

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

Uobičajena dnevna doza za ublažavanje boli je 550-1100 mg. Početna doza je 550 mg i zatim svakih 6 do 8 sati po 275 mg.

<b>H A L M E D</b>
04 - 10 - 2024
<b>ODOBRENO</b>

Bolesnicima koji dobro podnose male doze i u anamnezi nemaju gastrointestinalnih bolesti, dnevna se doza može povećati do maksimalno 1650 mg, ali najdulje do 2 tjedna.

Za antipiretsko djelovanje daje se u početku 550 mg i zatim svakih 6 do 8 sati po 275 mg.

Za menstrualne bolove i grčeve, bolove nakon stavljanja materničnog uložka i ostalih bolnih stanja u ginekologiji preporučuje se početna doza od 550 mg i zatim svakih 6 do 8 sati po 275 mg.

Kod akutnih napadaja uloga početna je doza 825 mg i zatim svakih 8 sati po 275 mg, sve dok napadaji ne prestanu.

Za prevenciju migrenskih glavobolja preporučuje se po 550 mg dvaput na dan, a ako se za 4 do 6 tjedana učestalost, jačina i trajanje migrenskih glavobolja ne smanji, lijek se prestaje davati.

Za liječenje migrenskih glavobolja daje se pri prvim znakovima 825 mg i, ako je potrebno, nakon 30 minuta još 275 do 550 mg.

Za ublažavanje boli u bolesnika sa spondilitisom, fibrozitisom, tendinitisom ili burzitisom, preporučena početna doza je 550 mg naproksennatrija, nakon čega slijedi 550 mg svakih 12 sati ili 275 mg svakih 6-8 sati ako je potrebno. Ukupna početna dnevna doza ne smije prelaziti 1375 mg.

Pri reumatoidnom artritisu, artrozi i ankilozantnom spondilitisu uobičajena početna doza je 550-1100 mg podijeljeno u dvije doze, ujutro i navečer. U bolesnika s jakim noćnim bolovima ili jakim jutarnjom ukočenosti, za bolesnike koji prelaze s velikih doza drugih antireumatika na naproksen, te za bolesnike s artrozom u kojih je bol glavni simptom, dnevna doza treba biti 825 mg do maksimalno 1650 mg. Nije neophodno da su jutarnja i večernja doza jednake. Reguliraju se prema prevladavajućim simptomima, tj. vezano uz noćne bolove odnosno jutarnje ukočenosti. Nekim je bolesnicima dostatna samo jedna dnevna doza, bilo ujutro ili navečer.

U adolescenata s juvenilnim reumatoidnim artritisom starijih od 16 godina i tjelesne težine preko 50 kg, preporučena dnevna doza je 550-825 mg podijeljena u dvije doze, u intervalima od 12 sati.

#### Starije osobe

U starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava. Preporučuje se primjena najniže učinkovite doze u najkraćem trajanju koje je potrebno za kontrolu simptoma.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Ovaj lijek se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.). Nalgesin forte je kontraindiciran u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/minuti jer je uočeno nakupljanje metabolita naproksena u bolesnika s ozbiljnim zatajenjem bubrega ili kod onih na dijalizi (vidjeti dio 4.3.).

#### Oštećenje funkcije jetre

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

#### Pedijatrijska populacija

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 16 godina.

#### Način primjene

Lijek treba uzimati s obrokom ili nakon obroka. Tablete treba progutati s tekućinom.

### **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.).

#### **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 ispod navedene gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike). Bolesnici dugotrajno liječeni nesteroidnim protuupalnim lijekovima trebaju biti podvrgnuti redovitoj liječničkoj kontroli kako bi se nadzirale nuspojave.

##### Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potreban je oprez u bolesnika u kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili zatajenju srca, budući da je kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci sugeriraju da primjena nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova (posebno u visokim dozama i kod dugotrajnog liječenja) može biti povezana s blago povišenim rizikom pojave arterijskih trombotičnih nuspojava (na primjer infarktom miokarda ili moždanim udarom). Iako podaci ukazuju da primjena naproksena (1000 mg dnevno) može biti povezana s manjim rizikom, određeni rizik se ne može isključiti.

Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, utvrđenom ishemičnom bolesti srca, perifernom bolesti arterija i/ili cerebrovaskularnom bolesti trebaju se liječiti naproksenom samo nakon pažljivog razmatranja. Slično razmatranje treba se napraviti prije početka dugotrajnog liječenja bolesnika s faktorima rizika pojave kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes mellitus, pušenje).

##### Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu (od kojih neke mogu imati i smrtni ishod), moguće su bilo kada tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke, a dokazana su za sve lijekove iz skupine NSAIL-a.

U bolesnika u kojih postoje anamnestički podaci o vrijedu (osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija) (vidjeti dio 4.3.) i u starijih bolesnika, rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu se povećava uz povećanje doze nesteroidnih protuupalnih lijekova. Takvi bolesnici bi trebali započeti terapiju s najnižom mogućom dozom.

U prije navedenih bolesnika, kao i u bolesnika kojima je neophodna terapija acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti nastavak i dio 4.5.), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. inhibitorima protonske crpke ili misoprostolom).

Bolesnike u kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav (osobito starije osobe) potrebno je upozoriti da zdravstvenom radniku prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika u kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka vrieda ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilatna kiselina) (vidjeti dio 4.5.).

Ako tijekom primjene Nalgésina forte dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Potreban je oprez u bolesnika u kojih postoje podaci iz anamneze o oboljenjima probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), budući je moguća egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8. Nuspojave).

Pri infekcijskim bolestima mora se imati u vidu protuupalni i antipiretski učinak naproksena jer on može prikriti znakove tih bolesti.

Naproksen može povećati opasnost od nastanka bronhospazma u bolesnika s bronhijalnom astmom i alergijskim bolestima.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se naproksen i njegovi metaboliti izlučuju uglavnom (95%) kroz bubrege glomerularnom filtracijom, mora se oprezno davati bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom. Preporučuju se kontrole serumskog kreatinina i/ili klirensa kreatinina.

Bolesnicima je potrebno odrediti klirens kreatinina prije liječenja i redovito ga pratiti tijekom liječenja. Ako je klirens kreatinina manji od 30 ml/min, liječenje naproksenom je kontraindicirano.

Hemodijaliza ne smanjuje koncentraciju naproksena u plazmi zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme.

Kontrole rada bubrega prije liječenja i tijekom liječenja preporučuju se i u bolesnika koji bi mogli imati oštećen bubrežni krvotok, npr. zbog smanjenja ekstracelularnog volumena, ciroze jetre, restrikcije natrija, kongestivnog srčanog popuštanja i postojeće bolesti bubrega. U tu skupinu bolesnika spadaju i stariji, u kojih bi se moglo očekivati oštećenje bubrežne funkcije i bolesnici koji se liječe diureticima. Kako bi se izbjeglo veliko nakupljanje metabolita naproksena, preporučuje se smanjenje dnevnih doza.

#### Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici sa smanjenom funkcijom 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. Preporučuje se uzimanje najmanjih učinkovitih doza.

Kao i kod drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, mogu se pojaviti povećanja jedne ili više testiranih jetrenih funkcija. Jetrene anomalije češće mogu biti rezultat preosjetljivosti nego direktne toksičnosti. Kao i kod drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, zabilježene su ozbiljne reakcije jetre, uključujući žuticu i hepatitis (neki slučajevi hepatitisa bili su fatalni). Zabilježena je križna reaktivnost.

#### Hematološki učinci

Naproksen smanjuje agregaciju trombocita i produžava vrijeme krvarenja. Ovo treba uzeti u obzir kada se određuje vrijeme krvarenja.

Potreбно je pažljivo nadzirati bolesnike s poremećenom koagulacijom krvi ili one koji primaju lijek koji interferira s hemostazom ako se primjenjuju lijekovi koji sadrže naproksen.

Bolesnici s visokim rizikom pojave krvarenja ili oni koji primaju punu terapiju antikoagulantima (npr. derivata dikumarola, heparin) mogu imati povišen rizik pojave krvarenja ako istodobno uzimaju lijekove koji sadrže naproksen. Stoga se moraju odvojeno koristiti u odnosu na rizike.

#### Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije

U osjetljivih pojedinaca mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti. Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije mogu se pojaviti u bolesnika sa ili bez prethodne izloženosti ili preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu, druge nesteroidne protuupalne lijekove ili lijekove koji sadrže naproksen. One se mogu također pojaviti u pojedinaca s angioedemom, bronhospazmom (npr. astma), rinitisom i nazalnim polipima u povijesti bolesti.

Anafilaktoidne reakcije, poput anafilaksije, mogu imati fatalni ishod.

#### Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih opasne po život ili sa smrtnim ishodom, na nesteroidne protuupalne lijekove, 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), zabilježene su vrlo rijetko (vidjeti dio 4.8.). Najveći rizik pojave ovih simptoma je na početku terapije i to najčešće unutar prvog mjeseca primjene NSAIL-a. Ako tijekom primjene Nalgesina forte dođe do pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili drugih znakova preosjetljivosti, primjenu lijeka treba odmah prekinuti. Ako bolesnik razvije SJS, TEN ili DRESS tijekom primjene lijeka Nalgesin forte, terapija lijekom Nalgesin forte ne smije se ponovno započeti i mora se trajno obustaviti.

#### Steroidi

Istodobnu primjenu Nalgesina forte i kortikosteroida treba izbjegavati zbog povećanog rizika od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 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.

#### SLE i miješana bolest vezivnog tkiva

U bolesnika sa sistemskim lupusom eritematosusom (SLE) i miješanom bolešću vezivnog tkiva može postojati povećani rizik pojave aseptičnog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).

Uzimaju li naproksen bolesnici s epilepsijom ili porfirijom, moraju biti pod nadzorom liječnika.

Primjenu naproksena treba izbjegavati kod teških, svježih rana i najmanje 48 sati prije većih kirurških zahvata.

#### Starije osobe

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

Produžena upotreba nesteroidnih antireumatika nije preporučljiva u ovih bolesnika.

#### Kombiniranje s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Nalgesina forte s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zbog povećanog rizika pojave ozbiljnih nuspojava povezanih s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova.

#### Učinci na bubrege

Postoje izvješća o narušenoj bubrežnoj funkciji, zatajenju bubrega, akutnom intersticijalnom nefritisu, hematuriji, proteinuriji, renalnoj papilarnoj nekrozi i povremenom nefrotičnom sindromu koji su povezani s uzimanjem naproksena.

#### Zatajenje bubrega povezano sa smanjenom sintezom prostaglandina

Primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova inhibira se sinteza prostaglandina, ovisno o dozi, što može dovesti do zatajenja bubrega. Bolesnici koji imaju najveći rizik pojave ove reakcije su oni s oštećenom funkcijom bubrega, oštećenim srcem, disfunkcijom jetre, oni koji uzimaju diuretike i starije osobe. U ovih bolesnika treba kontrolirati funkciju bubrega (također vidjeti dio 4.3.).

Preporučljivo je privremeno prekinuti liječenje naproksenom 48 sati prije testiranja adrenalne funkcije jer naproksen može interferirati s nekim ispitivanjima na 17-ketogene steroide. Slično tome, naproksen može interferirati s nekim analizama 5-hidroksiindolactone kiseline u urinu.

Iako retencija natrija nije zabilježena u metaboličkim studijama, bolesnici s upitnom ili narušenom

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

funkcijom srca mogu imati povećan rizik pojave retencije natrija pri uzimanju Nalgésina forte.

#### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži 50,16 mg natrija po tableti, što odgovara 2,51% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### *Antacidi, kolestiramin, hrana*

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

#### *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 dio 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.

#### *Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)*

Postoji povećani rizik gastrointestinalnog krvarenja kod istodobne primjene s NSAIL-ima (vidjeti dio 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 lijekovitih 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 furosevida.

#### *Antikoagulansi*

Pri istodobnom antikoagulantnom liječenju (npr. varfarinom ili heparinom) potrebno je imati u vidu da naproksen može produljiti vrijeme krvarenja.

#### *Kinolonski antibiotici*

Podaci na životinjama ukazuju da nesteroidni protuupalni lijekovi mogu povećati rizik pojave konvulzija kada se uzimaju s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji se istodobno liječe nesteroidnim protuupalnim lijekovima i kinolonima pod povećanim su rizikom od nastanka konvulzija.



### Takrolimus

Povećan je rizik pojave nefrotoksičnosti kada se nesteroidni protuupalni lijekovi daju s takrolimusom.

### 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

Povećan je rizik pojave hematološke toksičnosti kada se nesteroidni protuupalni lijekovi daju sa zidovudinom. Postoji dokaz povećanog rizika pojave hemartroze i hematoma u HIV-pozitivnih hemofiličara koji istovremeno primaju zidovudin i ibuprofen.

### 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-i 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.

### 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**

### Plodnost

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu uzrokovati poremećaj plodnosti u žena, djelovanjem na ovulaciju, te se ne preporučuje ženama koje nastoje začeti. Ovaj učinak je reverzibilan nakon prekida liječenja. U žena koje imaju poteškoća sa začecem ili se nalaze u postupku ispitivanja uzroka infertiliteta, neophodno je razmotriti ukidanje liječenja naproksenom.

### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati štetan učinak na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja sugeriraju da primjena inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći povećava rizik od spontanog pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija bio je povećan s manje od 1% na približno 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije.

U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina rezultira povećanjem pre- i post-implantacijskog gubitka i embrio-fetalnom smrtnošću. Povrh toga, u životinja kojima je inhibitor sinteze prostaglandina primjenjivan tijekom razdoblja organogeneze zabilježena je povećana incidencija raznih malformacija, uključujući kardiovaskularnu.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena naproksena može uzrokovati oligohidramnij 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 oligohidramnij ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje naproksenom.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija);
- disfunkciji bubrega, koja može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidroamnionom (vidjeti prethodni dio teksta);

a majku i novorođenče pri kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku do kojeg može doći čak i pri vrlo malim dozama.
- inhibiciji kontrakcija maternice što rezultira odgođenim ili produljenim porodom.

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

### Dojenje

Naproksen je nađen u mlijeku žena koje doje. Primjena Nalgessina forte se ne preporučuje tijekom laktacije.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nalgessin forte 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**

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

	Vrlo	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
--	------	-------	-------------	---------	--------------	-----------

H A L M E D

04 - 10 - 2024

ODOBRENO



	često					
Poremećaji krvi i limfnog sustava				hemolitička anemija	granulocitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza	aplastična anemija, neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava				alergijske reakcije i reakcije preosjetljivosti, anafilaksija		
Poremećaji metabolizma i prehrane				hiperkalemija		
Psihijatrijski poremećaji			depresija, kognitivna disfunkcija, nesаница, gubitak koncentracije, abnormalni snovi			halucinacije
Poremećaji živčanog sustava		zbunjenost, omaglica, pospanost, glavobolja			konvulzije, aseptički meningitis*	vertoglavica, parestezija, pogoršanje Parkinsonove bolesti
Poremećaji oka		poremećaji vida				optički neuritis, papiloedem
Poremećaji uha i labirinta		tinitus		poremećaji sluha		
Srčani poremećaji		edem, zatajenje srca	palpitacije			
Krvožilni poremećaji				vaskulitis	arterijski trombotički događaji npr. infarkt miokarda ili moždani udar (vidjeti dio 4.4.)	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta				pogoršanje astme, eozinofilni pneumonitis		bronhospazam, dispneja, rinitis, plućni edem
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u trbuhu, zatvor	povraćanje, proljev, dispepsija	perforacija ili gastrointestinalno krvarenje (vidjeti dio 4.4.), melena, hematemeza	ulcerozni stomatitis	pankreatitis	peptički ulkusi, nadimanje, pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.), gastritis, žeđ
Poremećaji jetre i žuči				hepatitis sa smrtnim ishodom, žutica		abnormalna funkcija jetre, hepatitis
Poremećaji kože i		osip, pruritus,	urtikarija, fotoosjetljivost	alopecija, pseudoporfirija	eritema multiforme,	angioedem, eksofolijativni i

H A L M E D

04 - 10 - 2024

ODOBRENO

potkožnog tkiva		purpura			Stevens Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozna epidermoliza	bulozni dermatitis, lichen planus, reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4.), fiksna erupcija uzrokovana lijekom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				mijalgija, slabost mišića		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					glomerulonefritis, hematurija, intersticijski nefritis, nefritički sindrom, bubrežna papilarna nekroza	zatajenje bubrega, nefropatija, povećanje kreatinina u serumu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki						neplodnost žena
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor				blagi periferni edem, pireksija

\*osobito u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima, kao što su sistemski lupus eritematosus, mješoviti poremećaj vezivnog tkiva sa simptomima kao što su ukočeni vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica i dezorijentiranost.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci sugeriraju da neki NSAIL-i (nesteroidni protuupalni lijekovi), osobito pri visokim dozama i dugotrajnom liječenju, mogu biti povezani s povećanim rizikom pojave arterijskih trombotičkih događaja (na primjer: infarkt miokarda ili moždani udar (vidjeti 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*

Ako je bolesnik slučajno ili namjerno uzeo velike količine naproksena, mogu se pojaviti bolovi u

<p style="text-align: center;"><b>H A L M E D</b> 04 - 10 - 2024 <b>ODOBRENO</b></p>
--

trihu, mučnina, povraćanje, omaglica, šum u ušima, razdražljivost, u težim slučajevima također hematemeza, melena, poremećaji svijesti, poremećaji disanja, grčevi i bubrežna insuficijencija.

#### *Liječenje*

Indicirano je ispiranje želuca, aktivni ugljen, antacidi, blokatori H<sub>2</sub>-receptora, inhibitori protonske pumpe, misoprostol i drugi oblici simptomatskog liječenja.

Hemodijaliza ne smanjuje koncentraciju naproksena u plazmi jer se djelatna tvar snažno veže na bjelančevine plazme. Pogodna je samo za bolesnike sa smanjenom funkcijom bubrega.

#### *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, derivati propionske kiseline.

ATK oznaka: M01AE02

Naproksennatrij je nesteroidni antireumatik koji se koristi prvenstveno kao analgetik. Njegova farmakodinamička svojstva jednaka su kao kod naproksena.

Naproksen ima dobro protuupalno, analgetsko i antipiretsko djelovanje koje je ovisno o dozi. Glavni farmakološki mehanizam djelovanja je inhibicija enzima ciklooksigenaze koji sudjeluje u sintezi prostaglandina. Posljedica su smanjene koncentracije prostaglandina u različitim tjelesnim tekućinama i tkivima, također i u sinovijalnoj tekućini, želučanoj sluznici, urinu i krvi.

Slično kao i drugi nesteroidni antireumatici, naproksen je također inhibitor agregacije trombocita, ali u terapijskim koncentracijama ima mali utjecaj na vrijeme krvarenja.

Naproksen ne djeluje urikozurično.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Naproksennatrij se nakon peroralne primjene vrlo brzo hidrolizira u želučanom soku. Budući da se otpuštaju mikročestice naproksena, brzo i potpuno se apsorbiraju te naproksennatrij brže dostiže analgetski djelotvornu koncentraciju u plazmi od samog naproksena. Nakon jednokratne doze naproksennatrija maksimalna koncentracija u plazmi postignuta je nakon 1 do 2 sata, a nakon jednokratne doze naproksena nakon 2 do 4 sata, ovisno o punoći želuca. Iako hrana smanjuje brzinu apsorpcije, ne smanjuje njezin opseg. Nakon višekratne primjene, do stanja dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi dolazi se nakon 4 do 5 doza, tj. u dva do tri dana. Koncentracija naproksena u plazmi raste proporcionalno veličini doze sve do doze od 500 mg, a pri većim dozama manje proporcionalno. Pri većoj dozi dolazi do zasićenja vezanja naproksena na proteine plazme (albumine) i povećanja klirensa kreatinina.

#### Distribucija

Koncentracija naproksena u plazmi pri uobičajenom doziranju kreće se između 23 mg/l i 49 mg/l.

Naproksen se znatno veže na albumine u plazmi (>99%) pri koncentracijama do 50 mg/l. Pri većim se koncentracijama povećava nevezani dio, pri 473 mg/l izmjereno je 2,4% nevezanog naproksena. Zbog znatnog vezanja na albumine, prividni volumen raspodjele je malen, iznosi samo 0,9 l/kg tjelesne mase.

#### Biotransformacija i eliminacija

Približno 10% lijeka izlučuje se nepromijenjeno i 60% konjugirano, vezanog na glukuronsku kiselinu odnosno druge konjugate. Preostali dio (30%) metabolizira se u 6-demetil-naproksen. Budući da taj metabolit ima manje od 1% biološke djelotvornosti ljekovite djelatne tvari, praktički je nedjelotvoran.

<b>H A L M E D</b>
04 - 10 - 2024
<b>ODOBRENO</b>

Urinom se izluči približno 95% naproksena, a 5% stolicom. Biološki poluvijek naproksena je 12 do 15 sati i nije ovisan o koncentraciji u plazmi i doziranju. Klirens kreatinina ovisan je o koncentraciji naproksena u plazmi, najvjerojatnije zbog povećanog nevezanog dijela naproksena pri većim koncentracijama u plazmi.

#### 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 naproksena: nuspojave se uglavnom pojavljuju u probavnom traktu. Nakon peroralne primjene, LD<sub>50</sub> 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)  
polietilenglikol  
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, 20 i 30 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **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-245055909

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10. 02. 1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 07. 12. 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04. listopada 2024.

<b>H A L M E D</b>
<b>04 - 10 - 2024</b>
<b>ODOBRENO</b>