

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nalgesin® forte, 550 mg, film tablete
INN: naproksen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 550 mg naproksen-natrijuma, što odgovara 500 mg naproksena.

Jedna film tableta sadrži 2,17 mmol (50 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne, blago bikonveksne film tablete, plave boje, sa podeonom linijom sa jedne strane. Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Nalgesin forte se koristi u simptomatskoj terapiji:

- reumatoidnog artritisa, osteoartroze (degenerativnog artritisa), ankilozirajućeg spondilitisa, juvenilnog idiopatskog artritisa
- akutnih mišićno-skeletnih poremećaja (kao što su uganuća i ušinuća, direktne povrede, lumbosakralni bolovi, tenozinovitis i burzitis)
- akutnog gihta
- dismenoreje
- akutnog napada migrene
- akutnih postoperativnih bolova i otoka (npr. posle operacija, vađenja zuba).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Neželjena dejstva mogu da se svedu na najmanju moguću meru ako se koristi najmanja efektivna doza za kontrolu simptoma, tokom najkraćeg neophodnog perioda (videti odeljak 4.4).

Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina

Reumatoidni artritis, osteoartroza, ankilozirajući spondilitis

Preporučeni raspon dnevne doze je 550 – 1100 mg naproksen-natrijuma podeljeno u dve doze. Doza održavanja naproksen-natrijuma može se povećati ili smanjiti u zavisnosti od odgovora pacijenta na terapiju. Ne sme se prekoračiti pojedinačna doza od 1100 mg dnevno.

Akutni poremećaji mišićno-skeletnog tkiva

Preporučena početna doza je 550 mg naproksen-natrijuma, a zatim 550 mg naproksen-natrijuma na svakih 12 sati ili 275 mg naproksen-natrijuma na svakih 6–8 sati.

Akutni giht

Preporučena početna doza je 825 mg naproksen-natrijuma, a zatim 275 mg naproksen-natrijuma na svakih 8 sati.

Dismenoreja

Preporučena početna doza je 550 mg naproksen-natrijuma uzeta kao pojedinačna doza, a zatim 550 mg naproksen-natrijuma na svakih 12 sati ili 275 mg naproksen-natrijuma na svakih 6–8 sati ako je potrebno.

Akutni napad migrene

U simptomatskoj terapiji akutnog napada migrene treba primeniti dozu od 825 mg na prvi znak nadolazećeg napada, a zatim, ako je neophodno, sledeću dozu od 275 mg posle 30 minuta.

Akutni postoperativni bol

Preporučena početna doza je 550 mg naproksen-natrijuma, a zatim 550 mg naproksen-natrijuma na svakih 12 sati ili 275 mg naproksen-natrijuma na svakih 6–8 sati.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se korišćenje leka Nalgesin forte kod dece i adolescenata mlađih od 16 godina jer nije moguće doziranje na osnovu telesne mase.

Juvenilni idiopatski artritis

Za adolescente uzrasta od 16 godina i starije, i telesne mase od 50 kg ili više, preporučeni raspon dnevne doze je 550 – 825 mg naproksen-natrijuma podeljeno u dve doze.

Posebne populacije

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom

Ovaj lek treba oprezno koristiti kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega (videti odeljak 4.4). Smanjenje doze je potrebno kod pacijenata koji imaju vrednosti klirensa kreatinina preko 30 mL/min da bi se izbeglo akumuliranje metabolita. Naproksen-natrijum se ne preporučuje kod pacijenata sa vrednostima klirensa kreatinina manjim od 30 mL/min (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Ovaj lek treba oprezno koristiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4). Smanjenje doze je potrebno kod ovih pacijenata zbog rizika od predoziranja. Naproksen-natrijum se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Starije osobe

Ovaj lek treba oprezno koristiti kod starijih pacijenata zbog rizika od predoziranja (videti odeljak 4.4). Treba koristiti najmanje moguće doze u najkraćem mogućem periodu jer su stariji pacijenti podložniji neželjenim dejstvima.

Način primene

Tablete treba progutati cele sa dovoljno tečnosti, poželjno bi bilo u toku jela.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Bronhospazam, astma, rinitis ili urtikarija povezani sa acetilsalicilnom kiselinom ili drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) u anamnezi.

Aktivni peptički ulkus/hemoragija ili rekurentni peptički ulkus/hemoragija (dve ili više odvojene epizode sa dokazanom ulceracijom ili krvarenjem) u anamnezi.

Gastrointestinalna krvarenja ili perforacije, povezani sa ranijom terapijom lekovima NSAIL grupe u anamnezi.

Teško oštećenje funkcije jetre.

Teško oštećenje funkcije bubrega.

Teška insuficijencija srca.

Poslednji trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Treba izbegavati istovremenu upotrebu leka Nalgesin forte sa drugim lekovima NSAIL grupe, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Neželjena dejstva mogu da se svedu na najmanju meru ako se za kontrolu simptoma koristi najmanja efektivna doza u najkraćem neophodnom periodu.

Starije osobe

Kod starijih osoba javlja se povećana učestalost neželjenih reakcija na lekove NSAIL grupe, naročito gastrointestinalno krvarenje i perforacija koje mogu biti smrtonosne (videti odeljak 4.2).

Gastrointestinalno (GI) krvarenje, ulceracija i perforacija

Kod svih lekova NSAIL grupe prijavljena su gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije, koje mogu biti sa smrtnim ishodom, u bilo kom trenutku tokom terapije, sa upozoravajućim simptomima ili bez njih, ili sa ozbiljnim GI događajima u anamnezi. Rizik od GI krvarenja, ulceracije ili perforacije je veći sa povećavanjem doza NSAIL lekova kod pacijenta sa ulkusom u anamnezi, naročito ako je bilo komplikacija sa hemoragijom ili perforacijom (videti odeljak 4.3), i kod starijih pacijenta. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti sa najmanjom mogućom dozom. Takođe bi kod ovih pacijenata trebalo razmotriti kombinovanu terapiju sa protektivnim lekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe), kao i kod pacijenata kod kojih je neophodna istovremena primena malih doza acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji mogu da povećaju gastrointestinalni rizik (videti u nastavku i odeljak 4.5).

Pacijenti sa GI neželjenim dejstvima u anamnezi, posebno ako su stariji, treba da prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (posebno GI krvarenje), naročito u početnim fazama lečenja.

Savetuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu da povećaju rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili antiagregacioni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Ako se kod pacijenata koji uzimaju lek Nalgesin forte pojavi GI krvarenje ili ulceracija, terapiju treba odmah prekinuti.

Lekove NSAIL grupe treba oprezno propisivati pacijentima sa gastrointestinalnim oboljenjima u anamnezi (ulcerozni kolitis, Kronova bolest) zato što se njihovo stanje može pogoršati (videti odeljak 4.8).

Dejstva na bubrege

Pošto se naproksen-natrijum i njegovi metaboliti primarno eliminišu preko bubrege putem glomerularne filtracije, sa velikim oprezom treba ga propisivati pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega treba utvrditi klirens kreatinina i pratiti ga tokom terapije. Ako je klirens kreatinina manji od 30 mL/min, terapija naproksen-natrijumom se ne preporučuje (videti odeljak 4.3).

Primena lekova iz NSAIL grupe može prouzrokovati smanjeno stvaranje prostaglandina zavisno od doze, što može da ubrza oštećenje funkcije bubrega. Pacijenti sa većim rizikom od ovih reakcija su oni koji imaju poremećaj funkcije bubrega, oštećenje funkcije srca, poremećaj funkcije jetre, oni koji uzimaju diuretike i starije osobe.

Dejstva na jetru

Posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2 i 4.3). U slučaju hroničnog oboljenja jetre izazvanog prekomernom upotrebom alkohola, a verovatno i kod drugih oblika ciroze smanjuje se ukupna koncentracija naproksen-natrijuma u plazmi, ali se koncentracija nevezanog naproksen-natrijuma u plazmi povećava. Preporučuje se primena najmanjih efektivnih doza.

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva

Potreban je oprez kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili srčanom insuficijencijom u anamnezi jer su prijavljeni slučajevi zadržavanja tečnosti i edema povezani sa terapijom lekovima iz NSAIL grupe.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju na to da upotreba nekih lekova NSAIL grupe (naročito pri velikim dozama i kod dugotrajne terapije) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkt miokarda ili moždani udar). Iako podaci ukazuju na to da upotreba naproksena (1000 mg dnevno) može biti povezana sa manjim rizikom, neki rizici se ne mogu isključiti.

Nema dovoljno podataka koji se odnose na efekte male doze naproksen-natrijuma, tj. 275 mg, da bi se izveli čvrsti zaključci o mogućim trombotičkim rizicima.

Teške kožne neželjene reakcije (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs*)

Teške neželjene reakcije na koži (SCARs), uključujući ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom, prijavljene su u vezi sa upotrebom lekova NSAIL grupe (videti odeljak 4.8). Pokazan je povećan rizik od pojave ovih reakcija na početku primene terapije; u većini slučajeva reakcije su se pojavile u toku prvog meseca terapije. Terapiju lekom Nalgesin forte treba prekinuti pri prvoj pojavi osipa na koži, mukoznih lezija ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti. Ukoliko se kod pacijenta razvije SJS, TEN ili DRESS prilikom upotrebe leka Nalgesin forte, lečenje ovim lekom ne sme se ponovo započeti i mora se trajno obustaviti.

Mere opreza vezane za plodnost

Upotreba naproksen-natrijuma može da umanjí plodnost kod žena i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne ili ispituju plodnost treba razmotriti obustavu terapije naproksen-natrijumom.

Produžena upotreba bilo koje vrste analgetika kod glavobolje može je pogoršati. Ako dođe do ove situacije ili ako se na nju posumnja, treba potražiti medicinski savet i prekinuti terapiju. Na dijagnozu glavobolje usled preterane upotrebe lekova (engl. *medication overuse headache, MOH*) treba posumnjati kod pacijenata koji imaju česte ili svakodnevne glavobolje uprkos redovnoj upotrebi analgetika (ili upravo zbog redovne upotrebe tih lekova).

Generalno, uzimanje lekova protiv bolova iz navike, posebno u kombinaciji nekoliko aktivnih supstanci za ublažavanje bola, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega sa rizikom od bubrežne insuficijencije. Ovaj rizik se može povećati sa fizičkim naporom povezanim sa gubitkom soli i dehidracijom. Zbog toga je potrebno ovo izbegavati.

Istovremeno konzumiranje alkohola može, prilikom upotrebe lekova iz NSAIL grupe, povećati neželjena dejstva koja su povezana sa aktivnom supstancom, naročito ona koja se odnose na gastrointestinalni trakt ili centralni nervni sistem.

Posebna upozorenja o nekim pomoćnim supstancama leka Nalgesin forte

Ovaj lek sadrži 2,17 mmol (50 mg) natrijuma u jednoj film tableti što odgovara 2,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antikoagulansi

Lekovi iz NSAIL grupe mogu da pojačaju dejstva antikoagulanasa, kao što je varfarin (videti odeljak 4.4).

Acetilsalicilna kiselina

Klinički farmakodinamski podaci ukazuju da istovremena upotreba naproksena i acetilsalicilne kiseline duže od jednog dana, može inhibirati dejstvo malih doza acetilsalicilne kiseline na aktivnost trombocita, i ova inhibicija može potrajati i nekoliko dana nakon prekida terapije naproksenom. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Antiagregacioni lekovi i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI*)

Postoji povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja kada se istovremeno primenjuju lekovi iz NSAIL grupe (videti odeljak 4.4).

Kortikosteroidi

Istovremena primena sa lekovima iz NSAIL grupe može povećati rizik od gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (videti odeljak 4.4).

Litijum

Koncentracije litijuma u plazmi se povećavaju tokom istovremene primene litijuma i naproksen-natrijuma.

Derivati hidantoina ili derivati sulfoniluree

Pošto se naproksen-natrijum skoro u potpunosti vezuje za proteine plazme, potreban je oprez prilikom istovremene primene derivata hidantoina ili derivata sulfoniluree jer se ti lekovi takođe vezuju za proteine plazme. Pacijente koji se istovremeno leče naproksenom i hidantoinom, sulfonamidom ili sulfonilureom treba pratiti da bi se po potrebi prilagodilo doziranje.

Furosemid

Naproksen-natrijum može smanjiti natriuretski efekat furosemida.

Metotreksat

Naproksen-natrijum smanjuje tubularnu sekreciju metotreksata; zbog toga toksičnost metotreksata može biti povećana tokom istovremene primene.

Probenecid

Ako se probenecid primenjuje istovremeno, biološko poluvreme eliminacije naproksen-natrijuma je produženo i njegove koncentracije u plazmi se povećavaju.

Ciklosporin

Istovremena primena ciklosporina može povećati rizik od oštećenja funkcije bubrega.

Diuretici, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II

Lekovi NSAIL grupe mogu da umanje dejstvo diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Kod nekih pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti sa poremećenom funkcijom bubrega), istovremena primena ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II i lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može da dovede do daljeg pogoršanja rada bubrega, uključujući moguću akutnu insuficijenciju bubrega, koja je obično reverzibilna. Ove interakcije treba razmotriti kod pacijenata koji naproksen uzimaju istovremeno sa ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II. Zbog toga, ovu kombinaciju treba pažljivo primenjivati, naročito kod starijih osoba. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istovremene terapije i periodično nakon toga.

Zidovudin

In vitro studije su pokazale da istovremena upotreba naproksen-natrijuma i zidovudina povećava koncentracije zidovudina u plazmi.

Savetuje se da se terapija naproksenom privremeno prekine 48 sati pre obavljanja testova adrenalne funkcije zato što naproksen zbog svoje prirode može da izmeni rezultate nekih testova 17-ketogenih steroida. Slično ovome, naproksen može da utiče ne neke analize urinarne 5-hidroksiindolsirćetne kiseline.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može da ima neželjena dejstva na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na to da je povećan rizik od pobačaja i srčanih malformacija kao i gastroshize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za nastanak kardiovaskularnih malformacija je bio povećan za manje od 1%, do približno 1,5%. Veruje se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije.

Kod životinja se pokazalo da primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitaka pre i nakon implantacije i embriofetalne smrtnosti. Osim toga, bila je prijavljena povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, kod životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tokom organogenetskog perioda. Od 20. nedelje trudnoće pa nadalje, primena naproksen-natrijuma može izazvati oligohidramnion koji je rezultat oštećene funkcije bubrega fetusa. To može uslediti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilno nakon prekida lečenja. Dodatno, prijavljeni su i slučajevi suženja *ductus arteriosus*-a nakon terapije u drugom trimestru trudnoće, od kojih se većina povukla nakon prestanka lečenja.

Zbog svega navedenog, naproksen-natrijum ne treba davati tokom prvog i drugog tromesečja trudnoće, osim ako nije nesumnjivo neophodan. Ako naproksen-natrijum koriste žene koje pokušavaju da zatrudne, ili su u prvom ili drugom trimestru trudnoće, doza treba da bude najmanja moguća, a trajanje terapije što je kraće moguće.

Nakon izlaganja naproksen-natrijumu tokom nekoliko dana od 20. nedelje trudnoće pa nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramniona i suženje *ductus arteriosus*-a. Ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje *ductus arteriosus*-a, potrebno je prekinuti lečenje naproksen-natrijumom.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu da izlože fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (preranim suženjem/zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i pulmonalnom hipertenzijom);
- poremećaju funkcije bubrega (pogledajte iznad);

majku i novorođenče, na kraju trudnoće:

- mogućem produžetku vremena krvarenja, antiagregacijskom dejstvu koje može da se javi čak i sa veoma malim dozama;
- inhibiciji kontrakcije uterusa što može dovesti do odloženog ili produženog porođaja.

Stoga je naproksen-natrijum kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3 i 5.3).

Dojenje

Ne preporučuje se upotreba leka Nalgesin forte tokom laktacije.

Plodnost

Postoje dokazi da lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu da izazovu oštećenje plodnosti kod žena tako što utiču na ovulaciju. Ovo je obično reverzibilno nakon prekida terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Nalgesin forte nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Nakon uzimanja lekova iz NSAID grupe moguća su neželjena dejstva kao što su vrtoglavica, pospanost, zamor i poremećaji vida. Ako se ona jave, pacijenti ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešći primećeni neželjeni događaji su po prirodi gastrointestinalni. Mogu se javiti peptički ulkusi, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, naročito kod starijih osoba (videti odeljak 4.4). Takođe su prijavljeni mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija, abdominalni poremećaji, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Kronove bolesti (videti odeljak 4.4). Ređe je uočen gastritis. Rizik od gastrointestinalnog krvarenja zavisi od doze i trajanja terapije.

Pojava edema, hipertenzije i srčane insuficijencije prijavljena je sa primenom lekova NSAID grupe.

Bulozne reakcije, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu su prijavljene veoma retko.

Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije sa naproksen-natrijumom razvrstana su po učestalosti u sledeće grupe:

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),
- veoma retko ($< 1/10000$),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih dejstava navedena po na pojedinim sistemima organa:

	Često	Povremeno	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema		eozinofilija, granulocitopenija, leukopenija, trombocitopenija	aplastična anemija, hemolitička anemija
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, vertigo, vrtoglavica, pospanost	depresija, neuobičajeni snovi, nemogućnost koncentrisanja, nesanica, osećaj slabosti	aseptični meningitis, kognitivni poremećaj funkcije
Poremećaji oka	poremećaji vida		
Poremećaji uha i labirinta	tinitus, poremećaji sluha	oštećenje sluha	
Kardiološki poremećaji	edem, palpitacije	kongestivna insuficijencija srca	
Vaskularni poremećaji			vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispnea	eozinofilni pneumonitis	
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija, bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, dijareja, stomatitis	gastrointestinalno krvarenje i/ili perforacija želuca, hematemeza, melena, povraćanje	ulcerozni stomatitis
Hepatobilijarni poremećaji		povećane vrednosti enzima jetre, žutica	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus, osip na koži, ekhimoza,	alopecija, fotosenzitivni dermatitis	epidermalna nekroliza, <i>erythema</i>

	purpura		<i>multiforme</i> , reakcije fotosenzitivnosti koje podsećaju na kasnu kožnu porfiriju i buloznu epidermolizu, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (videti odeljak 4.4), fiksna reakcija na koži izazvana lekom (eng. <i>fixed drug eruption</i> , FDE), utrikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		bol u mišićima i slabost mišića	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		glomerularni nefritis, hematurija, intersticijalni nefritis, nefrotski sindrom, bubrežna insuficijencija, otkazivanje bubrega, papilarna nekroza bubrega	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	žed, oticanje	reakcije preosetljivosti, menstrualni poremećaji, pireksija (jeza i povećana telesna temperatura)	angioedem, hiperglikemija, hipoglikemija

Pojava edema, hipertenzije i srčane insuficijencije povezana je sa primenom lekova NSAIL grupe. Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju na to da upotreba nekih lekova NSAIL grupe (naročito pri velikim dozama i kod dugotrajne terapije) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4).

Ukoliko dođe do težih neželjenih dejstava, terapiju treba prekinuti.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Ako dođe do slučajnog ili namernog gutanja veće količine naproksen-natrijuma, mogu se javiti abdominalni bol, mučnina, povraćanje, vrtoglavica, tinitus, iritabilnost, a u težim slučajevima i hematemeza, melena, poremećaji svesti, respiratorni poremećaji, konvulzije i bubrežna insuficijencija.

Terapija

Indikovani su gastrična lavaža, aktivni ugalj, antacidi, inhibitori H₂-receptora, inhibitori protonske pumpe, misoprostol i drugi oblici simptomatske terapije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiinflamatorni i antireumatski lekovi; derivati propionske kiseline

ATC šifra: M01AE02

Mehanizam dejstva

Naproxen-natrijum je nesteroidni antiinflamatorni lek. On ima antiinflamatorna, analgetska i antipiretička svojstva. Njegov glavni mehanizam dejstva je inhibicija ciklooksigenaze, enzima koji učestvuje u formiranju prostaglandina. Kao posledica toga, smanjuju se vrednosti prostaglandina u različitim telesnim tečnostima i tkivima.

Klinička efikasnost i bezbednost

Poput drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, naproxen-natrijum može izazvati gastrointestinalno mikrorrvarenje i endoskopski potvrđene gastrointestinalne lezije. Ustanovljeno je da on izaziva manje lezija nego acetilsalicilna kiselina i indometacin, a više nego diflunizal, etodolak, nabumeton i sulindak. Kliničke studije su potvrdile da pacijenti podnose naproxen-natrijum bolje nego acetilsalicilnu kiselinu i indometacin, dok nije bilo razlika između naproxen-natrijuma i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova.

Poput drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, naproxen-natrijum takođe inhibira agregaciju trombocita, ali kada se koristi u terapijskim dozama, on ima mali uticaj na vreme krvarenja. Naproxen-natrijum ne utiče na normalnu funkciju bubrega; zabeleženo je samo nekoliko slučajeva neželjenih dejstava kod pacijenata sa bubrežnom ili srčanom insuficijencijom. Naproxen-natrijum ne ispoljava urikozurično delovanje.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene, naproxen-natrijum se hidrolizuje u kiselom želudačnom soku. Mikročestice naproksena se oslobađaju, a onda mnogo brže rastvaraju u tankom crevu. Ovo dovodi do brže i potpunije resorpcije naproksena; zbog toga se analgetički efikasna koncentracija u plazmi postiže mnogo brže. Posle pojedinačne doze naproksena-natrijuma, maksimalna koncentracija naproksena u plazmi javlja se za 1 do 2 sata, dok se posle pojedinačne doze naproksena ona javlja za 2 do 4 sata, u zavisnosti od ispunjenosti želuca. Iako hrana smanjuje stopu resorpcije, ona ne smanjuje njen obim. Stanje ravnoteže se postiže posle najviše 5 doza, tj. u roku od 2 do 3 dana. Koncentracije naproksena u plazmi povećavaju se srazmerno veličini doza do najviše 500 mg. Pri većim dozama ona je manje srazmerna; usled saturacionog vezivanja naproksena za proteine plazme, povećava se i klirens kreatinina.

Distribucija

Pri uobičajenom doziranju, koncentracije naproksena u plazmi kreću se u rasponu između 23 mg/L i 49 mg/L.

Pri koncentracijama od najviše 50 mg/L, 99% naproksena se vezuje za proteine plazme. Pri većim koncentracijama, nevezana frakcija ove aktivne supstance se povećava; pri koncentraciji od 47,3 mg/L, izmereno je 2,4% nevezanog naproksena. Zbog ekstenzivnog vezivanja za proteine plazme, volumen distribucije je mali i iznosi do 0,9 L/kg telesne mase.

Biotransformacija i eliminacija

Približno 70% ove aktivne supstance se izlučuje nepromenjeno, dok se 60% vezuje za glukuronsku kiselinu ili druge konjugate. Preostalih 30% naproksena se metabolize u neaktivni 6-demetil-naproxen.

Približno 95% naproksena se izlučuje urinom, a 5% fecesom.

Poluvreme eliminacije naproksena je 12 do 15 sati i ne zavisi od doziranja i koncentracija naproksena u plazmi. Klirens kreatinina zavisi od koncentracija naproksena u plazmi, verovatno zahvaljujući povećanom nevezanom delu aktivne supstance pri većim koncentracijama u plazmi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Rezultati toksikoloških studija otkrivaju relativno malu toksičnost naproksen-natrijuma: neželjena dejstva se uglavnom javljaju u gastrointestinalnom traktu. Toksikološke studije su pokazale da miševi, kunići, majmuni i svinje dobro podnose ponovljene doze naproksena; toksičnost je izraženija kod pacova i naročito kod pasa. Kao i kod ponovljene primene drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, neželjena dejstva se češće javljaju u gastrointestinalnom traktu i bubrezima.

Nisu primećeni uticaji na plodnost niti embriotoksični i teratogeni efekti. Ako se naproksen-natrijum daje u kasnoj gestaciji, gestacija se produžava, a porođaj odlaže. Takođe, ustanovljeno je da naproksen-natrijum može imati neželjena dejstva na kardiovaskularni sistem fetusa (prerano zatvaranje *ductus arteriosus-a*, kongestivna insuficijencija srca, pulmonalna hipertenzija). Nisu nađena nikakva mutagena ili karcinogena dejstva naproksena.

Naproksen prolazi kroz placentu i distribuira se u mleko.

U prekliničkim ispitivanjima efekti leka su uočeni samo pri izloženosti za koju se smatra da je dovoljno veća od maksimalne izloženosti kod ljudi, tako da su malo značajni za kliničku upotrebu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Povidon K30;
Celuloza, mikrokristalna (E460);
Talk (E553b);
Magnezijum-stearat (E572);
Voda, prečišćena.

Film obloga tablete:

Opadry 02F205004 blue, sastava:
Hipromeloza (E464);
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 8000;
Indigo karmin (E132).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC/Alu) koji sadrži 10 film tableta.

Nalgesin forte, 550 mg, film tablete, 10 x (550 mg):

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 10 film tableta (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

Nalgesin forte, 550 mg, film tablete, 20 x (550 mg):

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 20 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Juriya Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Nalgesin forte, 550 mg, film tablete, 10 x (550 mg): 000457475 2023

Nalgesin forte, 550 mg, film tablete, 20 x (550 mg): 000457476 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.02.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.10.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2024.