

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nalgesin S
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Naproxenum natricum 275 mg v jedné potahované tabletě.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.
Popis přípravku: světle modré potahované tablety oválného tvaru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je indikován především k léčbě bolesti, a to v následujících případech:

- bolest hlavy;
- bolest zubů, včetně bolesti po extrakci zubů;
- bolest v zádech;
- bolest po chirurgických výkonech a po úrazech (např. podvrtnutí kloubů, natažení svalů);
- bolest svalů a kloubů spojená s chřipkovými onemocněními;
- menstruační bolest, bolest po zavedení nitroděložního tělíska a jiné bolestivé stavy v gynekologii;
- prevence a léčba migrény;
- utlumení bolesti, zánětu a horečky u infekčních onemocnění a zánětech horních cest dýchacích jako doplňková léčba.
- bolest při chronických zánětlivých a degenerativních revmatických onemocněních (revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, ankylozující spondylitida, artróza a dna).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí a mladiství od 12 let

Obvyklá dávka je 1 tableta podávaná každých 8 – 12 hodin. Jako počáteční dávku lze užít 2 tablety najednou nebo v časovém odstupu jedné hodiny. Při samoléčbě se nedoporučuje užívat více než 3 tablety denně, tj. 825 mg.
Maximální denní dávka je 1650 mg naproxenu.

Starší pacienti

Pacienti starší 65 let by měli užívat 1 tabletu po 12 hodinách.

Pacienti se sníženou funkcí jater a/nebo ledvin

U pacientů s onemocněním jater u chronických alkoholiků a pacientů s cirhózou se doporučuje podávat co nejnižší účinnou dávku.

Jelikož naproxen a jeho metabolity jsou z velké části vylučovány močí (95%) cestou glomerulární

filtrace, měl by být u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin přípravek užíván s velkou opatrností a měly by být sledovány hladiny sérového kreatininu nebo clearance kreatininu. Naproxen by se neměl dlouhodobě podávat pacientům s clearance kreatininu nižší než 20 ml/min.

Děti

Přípravek není určen pro děti do 12 let (viz. Bod 4.4)

4.3 Kontraindikace

Nalgesin S se nesmí používat při známé přecitlivělosti na naproxen a na kteroukoli pomocnou látku, na salicyláty a jiné nesteroidní protizánětlivé léky.

Anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky.

Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).

Závažné srdeční selhání.

Třetí trimestr gravidity.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Přípravek Nalgesin S by neměl být podáván společně s jinými nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy.

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků.

U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální (viz bod 4.8).

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních antirevmatik kdykoli během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací a perforací stoupá se zvyšující se dávkou přípravku, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz. bod 4.3.) a u starších osob. Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou.

U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků, mezi něž patří i pacienti dlouhodobě léčení acetylsalicylovou kyselinou v antiagregačních dávkách nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz. dále a bod 4.5), je vhodné zvážit současné podávání takových látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby včas hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

Obzvláštní opatrnost je doporučována u pacientů současně užívající další léky, které by mohly zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení (např. perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulancia jako warfarin, SSRI nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz. bod 4.5)).

Pokud se během léčby přípravkem Nalgesin S objeví žaludeční nebo dvanáctníkový vřed nebo krvácení, musí být léčba ukončena.

S opatrností musí být podávána nesteroidní antirevmatika pacientům s gastrointestinálními chorobami v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může touto léčbou zhoršit (viz. bod 4.8).

Naproxen snižuje horečku a zánětlivé projevy, a tím omezuje možnost využití těchto příznaků diagnosticky.

Při léčbě pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání je třeba zvýšené opatrnosti, protože byly hlášeny případy retence tekutin a edémů ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky. Zahájení léčby u pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání je třeba konzultovat s lékařem.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky: Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSA (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. IM nebo iktů). Přestože existují

údaje poukazující na nižší riziko spojené s podáváním naproxenu (1000 mg denně), určité riziko nelze vyloučit. Neexistují dostatečné údaje, které by upřesnily možné riziko trombotických příhod při podávání nízkých dávek naproxenu (viz OTC dávkování).

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz. bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby.

Nalgesin S musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity.

Nemocní s epilepsií nebo porfyrií by měli užívat naproxen pouze pod lékařským dohledem.

Naproxen by neměl být užíván při závažných čerstvých zraněních a alespoň 48 hodin před větším chirurgickým zákrokem.

Existují důkazy o tom že léky, které inhibují cyklooxygenázu/ syntézu prostaglandinů ovlivňují ovulaci a tím mohou způsobovat poškození ženské plodnosti. Poškození je reverzibilní a odezní po ukončení terapie.

Nalgesin S není určen pro děti s tělesnou hmotností do 50 kg, vzhledem k množství léčivé látky, které je obsaženo v jedné tabletě.

Upozornění na některé pomocné látky přípravku:

Jedna tableta Nalgesinu S obsahuje přibližně 25 mg sodíku. Toto by mělo být zváženo u pacientů, u nichž by měl být omezen příjem soli.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních antiflogistik se nedoporučuje kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků.

Účinek antikoagulancií, např. warfarinu, může být zvýšen současným podáváním nesteroidních antirevmatik (viz. bod 4.4).

Současné podávání antiagregačních látek nebo SSRI zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení (viz. bod 4.4).

Kortikoidy zvyšují riziko gastrointestinálních ulcerací a krvácení (viz. bod 4.4).

Přípravek Nalgesin S by neměl být současně užíván s přípravky obsahující stejnou léčivou látku.

Jelikož naproxen se z velké části váže na plazmatické bílkoviny, současné podávání hydantoinů a derivátů sulfonylmočoviny by mělo být prováděno s opatrností.

Naproxen snižuje natriuretický účinek furosemidu a hypotenzní účinek jiných antihypertensiv (propanolol a jiné beta-blokátory).

Rovněž byla zaznamenána inhibice renální clearance lithia, která vedla ke zvýšené koncentraci lithia v plazmě.

Současné podávání naproxenu a methotrexátu musí být pečlivě zváženo, protože naproxen snižuje tubulární sekreci methotrexátu a tím zvyšuje jeho toxicitu.

Probenecid zvyšuje hladinu naproxenu v plazmě a prodlužuje významně jeho poločas.

Současné užívání cyklosporinu může zvýšit riziko poškození ledvin.

Naproxen, stejně jako ostatní nesteroidní protizánětlivé léky, může zvyšovat riziko renálního selhání, pokud je užíván současně s inhibitory ACE.

Studie *in vitro* ukázaly, že naproxen může interferovat s metabolismem zidovudinu, což vede k vyšším hladinám zidovudinu v plazmě.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1% na přibližně 1,5%. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená

incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

V průběhu prvního a druhého trimestru nesmí naproxen podán, pokud to není zcela nezbytné.

Pokud je naproxen podáván ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasný uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydramniou matku a novorozence na konci těhotenství:
- potenciálnímu prodloužení krvácení
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu

Proto je naproxen kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Kojení:

Naproxen přestupuje do mateřského mléka ve velmi malém množství (viz 5.2). Neměl by být používán při kojení novorozenců a nedonošených dětí v prvních týdnech po porodu, protože je znám případ zvýšené krvácivosti a akutní anémie u sedmidenního dítěte. Při kojení starších dětí je možné krátkodobé užití, avšak dlouhodobé užívání není vhodné vzhledem k dlouhému eliminačnímu poločasu, možnosti kumulace a vzniku nežádoucích účinků.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nalgesin S nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků je nejčastěji spojen s většími dávkami naproxenu. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální. Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSA (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. IM nebo iktů) (viz 4.4).

Hodnocení frekvence výskytu:

Velmi časté:	> 1/10
Časté:	> 1/100, < 1/10
Méně časté:	> 1/1000, < 1/100
Vzácné:	> 1/10 000, < 1/1000
Velmi vzácné:	< 1/10 000 včetně jednotlivých případů

Gastrointestinální poruchy

Časté: konstipace*, bolesti břicha*, nausea*, dyspepsie, průjem, stomatitida, flatulence, zácpa.

Méně časté: peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení (někdy fatální, zejména u starších osob viz. bod 4.4.), hemateméza, melena, žloutenka, zvracení, gastritida.

Vzácné až velmi vzácné: ulcerativní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz. bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: glomerulární nefritida, hematurie, intersticiální nefritida, nefrotický syndrom, zhoršení funkce ledvin, selhání ledvin, renální papilární nekróza.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: eosinofilie, granulocytopenie, leukopenie, trombocytopenie.

Vzácné až velmi vzácné: aplastická anémie, hemolytická anémie.

Poruchy nervového systému

Časté: bolesti hlavy*, vertigo*, závratě*, ospalost, točení hlavy.

Méně časté: deprese, neschopnost soustředění, nespavost, malaise, myalgie, svalová slabost.
Vzácné až velmi vzácné: aseptická meningitida, kognitivní dysfunkce.

Poruchy kůže a podkoží

Časté: pruritus*, kožní vyrážka (rash)*, ekchymóza*, pocení*, purpura.

Méně časté: alopecie, fotosensitivní dermatitida.

Vzácné až velmi vzácné: multifonní erytém, fotosensitivní reakce⁽, kopřivka, kožní bulózní reakce včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy

Poruchy smyslových orgánů

Časté: tinitus*, poruchy sluchu, poruchy vidění.

Méně časté: poškození sluchu.

Srdeční a cévní poruchy

Časté: edém*, dušnost*, palpitace

Méně časté: kongestivní srdeční selhání, hypertenze.

Vzácné až velmi vzácné: vaskulitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: eosinofilní pneumonitida.

Celkové a jiné nezařazené poruchy

Časté: žízeň

Méně časté: hypersensitivní reakce, poruchy menstruace, pyrexie.

Vzácné až velmi vzácné: angioneurotický edém, hyperglykémie, hypoglykémie.

Abnormální klinické a laboratorní nálezy

Méně časté: zvýšené hladiny jaterních enzymů.

⁺včetně jednotlivých hlášených případů. U těchto nežádoucích účinků není dosud vyjasněna jejich přímá souvislost s podáváním naproxenu

*četnost výskytu je 3-9 %. Neoznačené časté nežádoucí účinky mají četnost výskytu méně než 3 %.

⁽reakce kůže připomínající porphyria cutanea tarda nebo epidermolysis bullosa

Anafylaktické reakce se projevují u pacientů s předešlou přecitlivělostí na naproxen, ale také na kyselinu acetylsalicylovou a ostatní nesteroidní protizánětlivé léky. Mohou se však rovněž objevit u pacientů, kteří tyto léky ještě neužívali nebo se u nich přecitlivělost neprojevila.

4.9 Předávkování

Předávkování se projevuje bolestmi břicha, nevolností, zvracením, hučením v uších, podrážděností.

V závažnějších případech se může vyskytnout hemateméza, meléna, poruchy vědomí, dýchací obtíže, křeče a selhání ledvin.

Léčba předávkování je symptomatická (výplach žaludku, aktivní uhlí, antacida, H₂-receptor inhibitory, inhibitory protonové pumpy, misoprostol a ostatní formy).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Analgetikum, nesteroidní antirevmatikum

Kód ATC: M01AE02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Sodná sůl naproxenu je analgetikum, které nemá narkotické účinky. Působí protizánětlivě, analgeticky a antipyreticky. Hlavním mechanismem působení je inhibice cyklooxygenázy, enzymu, který se podílí

na tvorbě prostaglandinů. Výsledkem je snížená hladina prostaglandinů v různých tělních tekutinách a tkáních, včetně synoviální tekutiny, žaludeční mukózy, moči a krve.

Naproxen může, stejně jako ostatní nesteroidní antirevmatika, způsobovat mikrokrvácení v gastrointestinálním traktu a gastrointestinální léze, které je možno potvrdit endoskopicky. Ve studiích bylo potvrzeno, že tyto obtíže naproxen působí v menší míře než kyselina acetylsalicylová a indometacin a více než diflunisal, etodolak, nabumeton a sulindak. V klinické praxi se ukázalo, že naproxen je lépe tolerován než kyselina acetylsalicylová a indometacin, zatímco mezi snášenlivostí naproxenu a ostatních nesteroidních antirevmatik nebyl významný rozdíl.

Naproxen je, stejně jako ostatní nesteroidní protizánětlivá léčiva, inhibitorem agregace trombocytů, ale v obvyklých terapeutických dávkách ovlivňuje dobu krvácení u člověka jen málo.

Bylo zaznamenáno pouze několik případů, kdy se po podání naproxenu vyskytly nežádoucí účinky u pacientů s poruchou renální funkce nebo srdečním selháním.

Naproxen nepůsobí urikosuricky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se sodná sůl naproxenu velmi rychle rozpouští a je rychle a úplně vstřebána z gastrointestinálního traktu. Maximální koncentrace v plazmě je dosažena po 1 až 2 hodinách, zatímco u samotného naproxenu po 2 až 4 hodinách v závislosti na jídle. Ačkoliv jídlo zpomaluje absorpci, nezmenšuje její rozsah. Po opakované perorální dávce je ustáleného stavu dosaženo po 4 až 5 dávkách, tj. za 2 až 3 dny. Koncentrace naproxenu v plazmě roste lineárně se vzrůstající dávkou až do 500 mg, pak se mění jen málo. Tento jev není důsledkem snížení absorpce, ale zvýšené renální clearance vůči saturovaným vazebným bílkovinám.

Distribuce

Při obvyklém dávkování se hladiny naproxenu pohybují od 23 do 49 (g/ml). Naproxen se silně váže na plazmatické bílkoviny (z 99 %) v koncentracích až do 50 (g/ml). Při vyšších koncentracích vzrůstá podíl nevázané frakce; při koncentraci 473 (g/ml) bylo nalezeno 2,4 % nenavázaného naproxenu. Díky silné vazbě na albumin je zdánlivý objem distribuce malý, asi 0,9 l/kg tělesné hmotnosti.

Metabolismus a eliminace

Zhruba 70% léčivé látky je vyloučeno v nemetabolizovaném stavu (10% v nezměněné formě a 60% vázáno na kyselinu glukuronovou a její konjugáty). Zbylé léčivo (30%) je metabolizováno na neúčinný 6-demethyl-naproxen. Asi 95% naproxenu je eliminováno močí a 5% stolicí. Biologický poločas naproxenu je 12 až 15 hodin a nezávisí na hladině v krevní plazmě ani na dávkování. Renální clearance závisí na hladině naproxenu v krevní plazmě. Příčinou této závislosti je pravděpodobně zvýšený podíl volného naproxenu při vyšších plazmatických koncentracích.

Poměr M/P (koncentrace v mléce/plazmě matky) pro naproxen byl zjištěn 0,01. Dle omezených údajů byla maximální hladina naproxenu v mléce při užívání dávky 250mg, resp. 375mg 2x denně 1,1mg/l, resp. 2,4mg/l a nastala za 4-5h po užití. Dle těchto údajů by kojené dítě přijímalo v mléce 2,2-2,8% mateřské dávky přepočtené na jeho hmotnost.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie akutní toxicity prováděné na zvířatech neprokázaly žádnou zvláštní citlivost. V závislosti na způsobu podávání léku a na pohlaví byla LD₅₀ u myší 435 až 1234 mg/kg, u potkanů 435 až 543 mg/kg, u křečků asi 4000 mg/kg a u psů 931 mg/kg po perorálním podání.

Během šestiměsíční studie chronické toxicity prováděné na potkanech při dávkách 2, 10 a 30 mg/kg/den se projevíly gastrointestinální léze pouze při nejvyšších dávkách. Perorální dávka 2 a 10 mg/kg/den po dobu 22 měsíců nezpůsobila u potkanů žádné změny, avšak dávka 30 mg/kg/den měla za následek snížení tělesné hmotnosti, zvýšený objem moči, indukované gastrointestinální léze a zvýšenou mortalitu.

U naproxenu nebyly zjištěny žádné mutagenní ani kancerogenní účinky.

Nebyl zjištěn žádný vliv na fertilitu ani teratogenní a embryotoxický účinek.

Naproxen prodlužuje gestaci a oddaluje termín porodu určený později během těhotenství. Může mít rovněž nežádoucí účinek na kardiovaskulární systém plodu tím, že indukuje předčasné uzavření ductus arteriosus a může způsobit kongestivní srdeční selhání nebo persistentní pulmonární hypertenzi u novorozenců mládřat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon, mikrokrystalická celulóza, mastek, magnesium-stearát, potahová soustava opadry YS-1-4215 modrá.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr Al/PVC, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/316/00-C

9. DATUM REGISTRACE/ DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

24.5.2000/2.4.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

13.6.2012