

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Naprosyn – Напрозин филм-обложени таблети 375 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 375 mg напроксен.

Екципиенси:

	лактоза	портокалова боја FCF (E110)
1 филм-обложена таблета	104,74 mg	0,12 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Филм-обложени таблети: светло портокалови по боја, округли таблети, обележани со разделна линија од едната страна. Разделната линија не е наменета за кршење на таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Заболувања при кои е потребно анти-инфламаторно и/или аналгетско дејство:

- инфламаторни ревматски заболувања: ревматоиден артритис, спондилоартритис, други артрити,
- дегенеративни ревматски заболувања: артроза на периферните зглобови и 'рбетот,
- екстра-артикуларни ревматски заболувања: бурситис, периартритис, тендинитис, фибро-зитис синдром),
- артрити предизвикани од таложење на кристали во зглобовите: гихт и псевдогихт.

Како аналгетик, лекот Напрозин се употребува при примарна и секундарна дисменореа, после породување доколку мајката не дои, при повреди на меките ткива, различни дентални процедури и забоболка, како и по операција.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Возрасни и адолесценти на возраст од 16 години и постари

Вообичаена доза е од 375 mg до 750 mg дневно. Независно од големината на дозата, лекот обично се дава во две поделени дози, наутро и навечер. Кај некои индикации (уричен артритис како аналгетик и антипиретик), се администрира на секои 8 часа. Кај некои пациенти, многу ефикасен е континуиран третман со еднаш дневно дозирање.

Кај пациентите кои добро ги поднесуваат ниските дози и немаат историја на гастроинтестинални заболувања, дневната доза може да се зголеми до 1500 mg, ако е неопходно (на пр. при акутна егзацербација на болеста), но не подолго од две недели. При такви високи дози, беше забележан зголемен ризик за појава на гастроинтестинални нежелани дејства.



[Handwritten signature]

1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Ревматоиден артритис кај возрасни, остеоартроза и анкилозирачки спондилитис

Почетна терапија: Вообичаена доза е од 375 mg до 750 mg напроксен дневно, земен во две дози (наутро и навечер). При тешки симптоми, болки, продолжена утринска вкочанетост и кај пациенти кои преминале на напроксен од високи дози на други нестероидни анти-инфламаторни лекови, дневните дози на почетокот на терапијата не треба да бидат пониски од 750 mg.

Продолжена терапија: Дневните дози, кои вообичаено се даваат во две поделени дози, се во опсег од 375 mg до 750 mg. Утринската и вечерната доза не мора да бидат еднакви по големина; тие зависат од симптомите и времето на нивната појава. Кај некои пациенти, доволна е една дневна доза, наутро или навечер.

Акутен напад на гихт: Почетна доза е 750 mg, проследена со 375 mg на секои 8 часа додека да помине нападот.

Превенција на напади на мигрена: Препорачана доза е 375 mg два пати дневно. Ако нема одговор за 4 до 6 недели, терапијата треба да се прекине.

Напади на мигрена: При првиот знак на очекуваниот напад треба да се даде доза од 750 mg, проследено со друга доза од 375 mg, ако е потребно, но не порано од половина час по првата доза.

Кога се употребува како *аналгетик*, напроксенот се дава во почетна доза од 375 mg до 750 mg, проследено со 375 mg на секои 8 часа.

Таблетите може да се употребуваат во комбинација, но треба да се внимава на вкупната дневна доза која вообичаено не надминува 750 mg/дневно и само во исклучителни случаи до 1500 mg/дневно.

Таблетите треба да се голтаат цели со течност.

Несаканите дејства може да се минимизираат со употреба на најниската ефикасна доза за најкраток временски период потребен за контрола (олеснување) на симптомите (погледнете во точка 4.4).

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екипиенсите.

Хиперсензитивноста на салицилати и други нестероидни анти-инфламаторни лекови се манифестира како бронхијална астма, уртикарија и ринитис.

Активни и рекурентни гастрични и дуоденални улкуси, гастроинтестинално крварење.

Тешки хепатални или ренални нарушувања.

Тешка срцева слабост.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Потребно е внимателно следење од страна на лекарот на пациентите со гастроинтестинални заболувања кои земаат напроксен, особено при улцеративен колитис или Кронава болест (исто и во минатото), затоа што заболувањето може да се повтори или влоши. Сериозни гастроинтестинални несакани дејства можат да се појават без постоење на претходни проблеми. Како што е случај и со другите нестероидни анти-инфламаторни лекови, кумулативната инциденца за сериозни несакани дејства, гастроинтестинално крварење или перфорација, се зголемува линеарно со времетраењето на терапијата. Земањето на поголеми дози, може исто така да го зголеми ризикот за појава на несакани дејства.

При инфективни заболувања, треба да се има во предвид анти-инфламаторното и антипиретското дејство на напроксенот затоа што може да ги маскира знаците на овие заболувања.

Напроксенот и неговите метаболити се елиминираат примарно преку бубрезите по пат на гломеруларна филтрација, затоа потребна е голема претпазливост при негово давање кај пациенти со ренална инсуфициенција. Кај пациентите со ренална слабост, треба да се одреди



1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

креатинин клиренсот и потоа да се следи за време на терапијата. Ако креатинин клиренсот е помал од 0,33 ml/s (20 ml/min), не се препорачува терапија со напроксен.

Потребна е претпазливост кај пациенти со хепатални нарушувања.

Се препорачува внимателен медицински надзор кај пациентите со епилепсија или порфирија кои земаат напроксен.

Не се препорачува употреба на напроксен кај деца и адолесценти на возраст до 16 години.

Како и сите други лекови кои се даваат кај постари пациенти, напроксенот треба да се употребува во најниските ефикасни дози.

Треба да се избегнува употреба на напроксен при тешки свежи рани и најмалку 48 часа пред голем хируршки зафат.

Несаканите дејства може да се минимизираат со употреба на најниската ефикасна доза во најкраток временски период кој е потребен за контрола (олеснување) на симптомите (погледнете во точка 4.2 и подолу во ГИ и кардиоваскуларни ризици).

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни дејства

Се препорачува соодветно следење и советување на пациентите со историја на хипертензија и/или блага до умерена конгестивна срцева слабост затоа што беше забележана задршка на течности и едеми поврзани со употребата на неселективни нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ).

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци потврдуваат дека употребата на некои НСАИЛ (особено во високи дози и при долгограјна терапија) може да биде поврзана со благо зголемен ризик за артериски тромботични настани (на пр. ризик за миокарден инфаркт или мозочен удар). Иако податоците укажуваат на тоа дека употребата на напроксен (1000 mg дневно) може да биде поврзана со помал ризик, сепак ризикот не може да се исклучи.

Пациентите со неконтролирана хипертензија, конгестивна срцева слабост, потврдена исхемична срцева болест, периферна артериска болест и/или цереброваскуларно заболување, треба да се третираат со напроксен само по внимателна проценка. Потребна е внимателна проценка пред започнување на долгограјна терапија кај пациентите со ризик фактори за кардиоваскуларни настани (на пр. хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење).

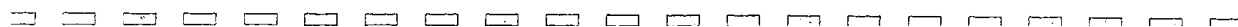
Посебни предупредувања за некои од помошните супстанции

Филм-обложениите таблети содржат лактоза и портокалова боја FCF (E110). Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефицит или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек. Азо бојата може да предизвика алергиски реакции.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

- Не се препорачува истовремена администрација на ацетилсалицилна киселина и други нестероидни анти-инфламаторни лекови поради зголемениот ризик за појава на несакани дејства.
- Напроксенот може да ја намали агрегацијата на тромбоцити и да го продолжи времето на крварење што треба да се има во предвид при одредување на времето на крварење и за време на истовремената употреба со антикоагуланси.
- Не се препорачува истовремена администрација на Налгесин затоа што ја содржи истата активна супстанција, односно напроксен.
- Напроксенот е приближно целосно врзан за плазма протеините, затоа потребна е претпазливост при истовремена администрација со деривати на хидантоин или сулфонилуреа.
- Напроксенот може да го намали натриуретичното дејство на фуросемид.





1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

- Напроксенот може да го намали антихипертензивното дејство на други антихипертензивни лекови.
- При истовремена администрација на литиум и напроксен се зголемува концентрацијата на литиум во плазмата.
- Напроксенот ја намалува тубуларната секреција на метотрексат, па затоа при истовремена администрација може да се зголеми токсичноста на метотрексат.
- При истовремена администрација на пробенецид, биолошкиот полу-живот на напроксенот се продолжува и се зголемуваат неговите концентрации во плазмата.
- Истовремената администрација на циклоспорин може да го зголеми ризикот за ренални нарушувања.
- Како и другите нестероидни анти-инфламаторни лекови, напроксенот може да го зголеми ризикот за ренални нарушувања кај пациенти кои истовремено земаат АКЕ инхибитори.
- *In vitro* студиите покажаа дека истовремената употреба на напроксен и зидовудин ги зголемува концентрациите на зидовудин во плазмата.

4.6 Бременост и лактација

Лекот треба да се дава во бременоста само ако користа за мајката го надминува ризикот за детето.

Не се препорачува употреба на лекот во последното тромесечје од бременоста и при доене.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Напрозинот нема влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со напроксен се класифицирани во следните групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$),
- многу ретки ($< 1/10\,000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Честота на несакани дејства наведени по поединечни системи на органи:

Несаканите дејства се најчесто поврзани со употребата на повисоки дози.

Гастроинтестинални нарушувања

- *чести*: опстипација, абдоминална болка, гадење, диспепсија, дијареа, стоматитис
- *помалку чести*: гастроинтестинално крварење и/или перфорација на желудникот, хематемеза, мелена, повраќање

Хепато-билијарни нарушувања

- *помалку чести*: зголемени хепатални ензими, жолтица

Нарушувања на нервиот систем



1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

- *чести:* главоболка, вртоглавица, зашеметеност, поспаност
- *помалку чести:* депресија, абнормалности на сонот неспособност за концентрирање, несоница, мачнина

Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво

- *помалку чести:* мијалгија и мускулна слабост

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- *чести:* пруритус, кожни исипи, ехимози, пурпура
- *помалку чести:* алопеција, фотосензитивен дерматитис

Нарушувања на увото и ушниот лабиринт

- *чести:* тинитус, проблеми со слухот
- *помалку чести:* нарушен слух

Нарушувања на очите

- *чести:* нарушувања на видот

Кардијални нарушувања

- *чести:* едем, палпитации
- *помалку чести:* конгестивна срцева слабост

Поврзано со употребата на НСАИЛ, беше забележан едем, хипертензија и срцева слабост. Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци покажаа дека употребата на некои НСАИЛ (особено во високи дози и при долготраен третман) може да биде поврзана со благо зголемен ризик за артериски тромботични настани (на пр. ризик за миокарден инфаркт или мозочен удар).

Нарушувања на имунолошкиот систем

- *помалку чести:* хиперсензитивни реакции

Отити нарушувања и состојби на местото на администрација

- *чести:* жед, потење
- *помалку чести:* пирексија – морници, покачена телесна температура

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

- *помалку чести:* менструални нарушувања

Ренални и уринарни нарушувања

- *помалку чести:* гломеруларен нефритис, хематурија, интерстицијален нефритис, нефротичен синдром, ренална инсуфициенција, ренална слабост, ренална папиларна некроза

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

- *помалку чести:* еозинофилија, гранулоцитопенија, леукопенија, тромбоцитопенија

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

- *чести:* диспнеа
- *помалку чести:* еозинофилан пнеумонитис

Несакани дејства чија причинска поврзаност со напроксен не е позната



1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

- апластична анемија, хемолитична анемија

Нарушувања на нервниот систем

- асептичен менингитис, когнитивна дисфункција

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- епидермална некролиза, еритема мултиформе, фотосензитивни реакции кои наликуваат на порфирија cutanea tarda и епидермолиза булоза, Стивенс-Джонсонов синдром, уртикарија

Гастроинтестинални нарушувања

- улцеративен стоматитис

Васкуларни нарушувања

- васкулитис

Опити нарушувања и состојби на местото на администрација

- ангионевротски едем, хипергликемија, хипогликемија

Во случај на појава на тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

4.9 Предозирање

По случајно или ненамерно внесување на големи количини на напроксен, може да се појават абдоминални болки, гадење, повраќање, зашеметеност, тинитус, иритабилност, а во потешки случаи и хематемеза, мелена, нарушувања на свеста, респираторни нарушувања, конвулзии и ренална слабост. Се препорачува гастрична лаважа, активен јаглен, антациди, инхибитори на H₂ рецепторите, инхибитори на протонската пумпа, мисопростол и други форми на симптоматски третман.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: анти-инфламаторни и антиревматски препарати, нестероиди; деривати на пропионската киселина, АТС код: M01AE02.

Напроксен е нестероиден анти-инфламаторен лек. Има анти-инфламаторно, аналгетско и антипиретско дејство. Негов главен механизам на дејство е инхибиција на циклооксигеназата, ензим кој е вклучен во формирањето на простагландини. Како последица на тоа, нивото на простагландини во различни телесни течности и ткива (синовијална течност, крв, урина, гастрична мукоза) е намалено.

Како и другите нестероидни анти-инфламаторни лекови, напроксенот може да предизвика гастро-интестинални микрокрварења и ендоскопски потврдени гастроинтестинални лезии. Беше утврдено дека напроксенот предизвикува помалку ГИ лезии во споредба со ацетилсалицилна киселина и индометацин, но повеќе од дифлунисал, етодолак, набуметон и сулиндак. Клиничките студии потврдија дека пациентите подобро го поднесуваат напроксенот отколку аспирин и индометацин, додека не беа утврдени разлики помеѓу напроксен и другите нестероидни анти-инфламаторни лекови.

Како и другите нестероидни анти-инфламаторни лекови, напроксенот ја инхибира агрегацијата на тромбоцити, но кога се употребува во терапевтски дози, има мал ефект врз времето на



1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

кварење. Напроксенот не влијае на нормалната ренална функција; постојат само неколку извештаи за несакани дејства кај пациенти со ренална инсуфициенција или срцева слабост. Напроксен нема урикозурично дејство.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Рамнотежна (steady-state) состојба се постигнува по 4 до 5 дози, односно во текот на 2 до 3 дена. Нивото на напроксен во плазмата се зголемува пропорционално со големината на дозите до 500 mg. При повисоки дози, тие се помалку пропорционални и креатинин клиренсот е зголемен поради заситувањето на врзувањето на напроксенот за протеините во плазмата.

Дистрибуција

При вообичаеното дозирање, нивото на напроксен во плазмата е помеѓу 23 mg/l и 49 mg/l. При концентрации до 50 mg/l, 99% од напроксенот се врзува со плазма протеините. При повисоки концентрации, неврзаната фракција на активната супстанција се зголемува; при концентрација од 473 mg/l, беше измерен 2,4% неврзан напроксен. Поради големото врзување со плазматските протеини, волуменот на дистрибуција е мал и достигнувајќи вредност до 0,9 l/kg телесна тежина.

Биотрансформација и елиминација

Нема пресистемски метаболизам. Напроксенот се метаболизира во црниот дроб. Се излучува скоро целосно преку бубрезите (97,5 до 99%) и само до помал степен во фецесот. Помалку од 10% од активната супстанција се излучува неметаболизирана и 60% претежно во облик на конјугати со глюкуронска киселина. Останатиот дел (30%) е предмет на деметилација во црниот дроб, каде се создаваат 6-О-деметил-напроксен или негови конјугати. Овој метаболит е фармаколошки неефикасен.

Биолошкиот полу-живот на напроксен е 12 до 15 часа и не зависи од дозирањето и нивото на напроксен во плазмата. Креатинин клиренсот зависи од нивото на напроксен во плазмата, веројатно поради зголемениот неврзан дел од активната супстанција при повисоко ниво во плазмата.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за токсичност при еднократно дозирање кај различни видови на животни не покажаа посебна осетливост. Во зависност од начинот на администрација и полот, пероралните LD₅₀ вредности беа помеѓу 435 и 1234 mg/kg телесна тежина кај глвци, помеѓу 435 и 543 mg /kg телесна тежина кај стаорци, приближно 4000 mg/kg телесна тежина кај хрчаци и 931 mg/kg телесна тежина кај кучиња.

Шест месечните студии за токсичност при повторено дозирање кај стаорци со дози од 2 mg, 10 mg и 30 mg/kg телесна тежина дневно покажаа гастроинтестинални лезии само при највисоките дози. Пероралните дози од 2 mg и 10 mg/kg телесна тежина дневно администрирани кај стаорци во тек на 22 месеци не предизвикаа несакани дејства, но дозите од 30 mg/kg телесна тежина дневно предизвикаа намалување на телесната тежина, гастроинтестинални лезии, зголемен волумен на урина и зголемен морталитет.

Не беа утврдени мутагени или канцерогени дејства на напроксен.

Не беа забележани дејства на напроксен врз плодноста, ниту тератогени или ембриотоксични дејства.

Напроксен даден во доцниот гестациски период, го продолжи времето на гестација и трудовите.



1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Може да се појават несакани дејства врз феталниот кардиоваскуларен систем (односно нарушувања поврзани со затворањето на дуктус артериозус, што може да предизвика конгестивна срцева слабост кај фетусот или перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчињата).

Дејства при неклиничките студии беа забележани само при изложувања кои се сметаат дека доволно ја надминуваат максималната изложеност кај луѓето, што укажува на мала значајност за клиничката употреба.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експииенси

Филм-обложени таблети

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
портокалова боја FCF (E110)
пченкарен скроб
повидон
магнезиум стеарат

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза
пропилен гликол

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC фолија (портокалова)): 50 филм-обложени таблети во блистери (5 блистери со по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



1.3.1	Naproxen
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република
Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 16.04.1996

Датум на последната обнова:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

