

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nalgesin S 275 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje naproxenum natricum 275 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle modré, oválné potahované tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je indikován především k léčbě mírné až středně silné bolesti, a to v následujících případech:

- bolest hlavy, migréna;
- bolest zubů, včetně bolesti po extrakci zubů;
- bolest zad;
- bolest po chirurgických výkonech
- poúrazová bolest (např. podvrtnutí kloubů, natažení svalů);
- bolest svalů a kloubů spojená s chřipkovým onemocněním;
- menstruační bolest, bolest po zavedení nitroděložního tělíska a jiné bolestivé stavy v gynekologii;
- jako doplňková léčba k tlumení bolesti, zánětu a horečky u infekčních onemocnění a akutních zánětů horních cest dýchacích;
- bolest při chronických zánětlivých a degenerativních revmatických onemocněních (revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, ankylozující spondylitida, artróza a akutní záchvat dny).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí a dospívající od 12 let*

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

Maximální denní dávka je 1 650 mg naproxenu.

##### *Starší pacienti*

Pacienti starší 65 let mají užívat 1 tabletu po 12 hodinách.

### *Porucha funkce jater*

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

### *Porucha funkce ledvin*

Jelikož naproxen a jeho metabolity jsou z velké části vylučovány močí (95 %) cestou glomerulární filtrace, má být u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin přípravek užíván s velkou opatrností a mají být sledovány hladiny sérového kreatininu nebo clearance kreatininu. Naproxen se nemá dlouhodobě podávat pacientům s clearance kreatininu nižší než 20 ml/min.

### *Pediatrická populace*

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

### Způsob podání

Pro perorální podání.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Anamnéza astmatu, kopřivky nebo jiné alergické reakce po užití kyseliny acetylsalicylové a dalších nesteroidních antirevmatik, vzhledem k možnosti zkřížené senzitivity (viz bod 4.4).

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.

Pacienti s cerebrovaskulárním krvácením.

Hemoragická diatéza nebo léčba antikoagulanty.

Těžká porucha funkce ledvin.

Třetí trimestr gravidity.

## **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Přípravek Nalgesin S nemá 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.

### Gastrointestinální účinky

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 anamézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších osob. Tito pacienti mají 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 protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamézou 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, antikoagulantia 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).

#### 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. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Přestože existují údaje poukazující na nižší riziko spojené s podáváním naproxenu (1 000 mg denně), určité riziko nelze vyloučit. Neexistují dostatečné údaje, které by upřesnily možné riziko trombotických příhod při podávání nízkých dávek naproxenu (viz OTC dávkování).

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.

#### Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě naproxenem hlášeny závažné kožní reakce, které mohou být život ohrožující nebo fatální. Tyto reakce zahrnují Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a polékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (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 okamžitě vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity. Pokud se u pacienta při užívání přípravku Nalgesin S vyskytl Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza nebo poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, nesmí být léčba přípravkem Nalgesin S znovu zahájena a má být trvale ukončena.

#### Další účinky

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

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

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

U jedinců s přecitlivělostí na jiná nesteroidní antirevmatika včetně kyseliny acetylsalicylové byly zaznamenány závažné hypersenzitivní reakce na naproxen, podobné anafylaktickým reakcím. Tyto reakce mohou být fatální (viz bod 4.8).

#### *Pediatrická populace*

Nalgesin S není určen pro děti do 12 let a s tělesnou hmotností do 50 kg, vzhledem k množství léčivé látky obsažené v jedné tabletě.

#### **Přípravek Nalgesin S obsahuje sodík.**

Tento léčivý přípravek obsahuje ve své léčivé látce 25,079 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1,25 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

Klinické farmakodynamické údaje svědčí o tom, že souběžné užívání naproxenu a nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové nepřetržitě více než 1 den může narušit inhibici trombocytů kyselinou acetylsalicylovou. Tento efekt může přetrvávat až několik dní po ukončení léčby naproxenem. Klinická

závažnost této interakce není známa.

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).

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

Naproxen snižuje natriuretický účinek furosemidu a hypotenzní účinek jiných antihypertensiv (propranolol 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 Fertilita, 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 ke 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.

Od 20. týdne těhotenství může užívání naproxenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství 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. Po podávání naproxenu po dobu několika dní od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být léčba naproxenem ukončena.

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

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydramnion (viz výše) a 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 bod 5.2). Nemá 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.

#### Fertilita

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.

#### **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. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, které se mohou objevit v průběhu léčby sodnou solí naproxenu, jsou rozděleny do následujících skupin podle jejich četnosti:

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

##### *Gastrointestinální poruchy*

Časté: konstipace\*, bolest břicha\*, nauzea\*, dyspepsie, průjem, stomatitida, flatulence.

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

Vzácné až velmi vzácné: ulcerózní 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: bolest hlavy\*, vertigo\*, ospalost.

Méně časté: deprese, neschopnost soustředění, nespavost, malátnost, myalgie, svalová slabost.

Vzácné až velmi vzácné: aseptická meningitida, kognitivní dysfunkce.

##### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

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

Méně časté: alopecie, fotosensitivní dermatitida.

Vzácné až velmi vzácné: multifonní erytém, fotosensitivní reakce<sup>#</sup>, kopřivka, kožní bulózní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

Není známo: poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4), fixní lékový exantém.

#### *Poruchy oka, poruchy ucha a labyrintu*

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 poruchy a reakce v místě aplikace*

Časté: žízeň.

Méně časté: hypersenzitivní reakce, poruchy menstruace, pyrexie.

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

#### *Vyšetření*

Méně časté: zvýšené hladiny jaterních enzymů.

<sup>+</sup>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.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Předávkování se projevuje bolestmi břicha, nevolností, zvracením, hučením v uších, podrážděností. V závažnějších případech se může vyskytnout hematemeza, meléna, poruchy vědomí, dýchací obtíže, křeče a selhání ledvin.

### Léčba

Léčba předávkování je symptomatická (výplach žaludku, aktivní uhlí, antacida, inhibitory H<sub>2</sub>-receptorů, antagonisté protonové pumpy, misoprostol a ostatní formy symptomatické léčby).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

**Farmakoterapeutická skupina:** nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny

propionové  
ATC kód: M01AE02

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 indomethacin a více než diflunisal, etodolak, nabumeton a sulindak. V klinické praxi se ukázalo, že naproxen je lépe tolerován než kyselina acetylsalicylová a indomethacin, 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 saturevaným vazebným bílkovinám.

### Distribuce

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

### Biotransformace a eliminace

Zhruba 70 % léčivé látky je vyloučeno v nemetabolizovaném stavu (10 % v nezměněné formě a 60 % vázáno na kyselinu glukuronovou a její konjugáty). Zbýlé 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 250 mg, resp. 375 mg 2× denně 1,1 mg/l, resp. 2,4 mg/l a nastala za 4–5 h 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 LD<sub>50</sub> u myši 435 až 1 234 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 novorozených mláďat.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety

povidon

mikrokrytalická celulóza (E460)

mastek (E553b)

magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva (*potahová soustava Opadry YS-1-4215 modrá*)

hypromelosa (E464)

oxid titaničitý (E171)

makrogol

hlinitý lak indigokarmínu (E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Perforovaný jednodávkový blistr Al/PVC, krabička.

*Velikost balení:* 10, 20, 30, 40 potahovaných tablet

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý 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(A)**

29/316/00-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. 5. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 6. 2017

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 9. 2024