

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nalgesin S, 275 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 275 mg naprokseennaatriumi.

INN. *Naproxenum*

Tedaolevat toimet omav abiaine:

- naatrium: 1,09 mmol (25,079 mg) ühes tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tabletid on ovaalsed, kergelt kaksikkumerad, kaetud sinise polümeerikattega.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Nõrk kuni mõõdukas valu. Düsmenorröa.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud ja noorukid alates 16-ndast eluaastast: 1 tablett iga 8 kuni 12 tunni järel (maksimaalselt 3 korda ööpäevas), kuni valu kestab. Ravi alustades võib vajadusel esimese annusena võtta 2 tabletti korraga.

Üle 65 aastased patsiendid: 1 tablett iga 12 tunni järel (maksimaalselt 2 korda ööpäevas).

Lapsed: Ilma arstiga konsulteerimata ei tohi Nalgesin S tablette kasutada alla 16-aastastel lastel.

Ravi kestus: Ilma arstiga konsulteerimata on lubatud ravi kestus 3 päeva.

#### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus naprokseeni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine, salitsülaatide või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite suhtes
- Äge või korduv mao- või kaksteistsõrmiksoole haavand või verejooks seedetraktist
- Raske maksa- või neerukahjustus
- Raske südamepuudulikkus
- Alla 16-aastased lapsed ja noorukid
- Raseduse viimane trimester (vt lõik 4.6)

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimeid saab vähendada kasutades madalaimat toimivat annust ja lühimat ravi pikkust, et kontrollida (leevendada) sümptomeid (vt lõik 4.2 ja seedetrakti ja kardiovaskulaarseid riske eelnevalt).

Eakatele tuleb naprokseeni manustada väikseimas toimivas annuses (vt lõik 4.2).

Naprokseeni tuleb vältida raskete värskete haavade korral ja vähemalt 48 tundi enne suuri operatsioone.

275 mg tablett sisaldab umbes 25 mg naatriumi. Seda tuleb arvestada patsientide puhul, kelle soola tarbimine on piiratud.

### ***Seedetrakti toimed***

Potentsiaalselt letaalsed seedetrakti verejooksu, haavandumist või perforatsiooni on teatatud kõikide MSPVAde kasutamise ravi mistahes ajahetkel kas hoiatavate sümptomitega või ilma ning raskete seedetrakti sümptomite anamneesiga või ilma.

Kuigi naprokseen on tavaliselt hästi talutav, on siiski teatatud seedetrakti verejooksudest. Seetõttu ei tohi naprokseeni ilma arsti järelevalveta võtta patsiendid, kellel on anamneesis seedetrakti haigus.

Patsiendid, kelle anamneesis on gastrointestinaalne toksilisus, peaksid teatama kõikidest ebatavalistest abdominaalsetest sümptomitest. Ettevaatlik peab olema patsientide korral, kes saavad MSPVAd koos ravimitega, mis võivad suurendada haavandumise või veritsuse riski, nt suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni vastase toimega ained (nt atsetüülsalitsüülhape) (vt lõik 4.5).

Kui seedetrakti veritsus või haavandumine tekivad Nalgesin S ravil olevatel patsientidel, tuleb ravi lõpetada.

Ravi ajal MSPVAdega võivad tekkida tõsised seedetrakti kõrvaltoimed mistahes ajahetkel. Ravi pikkus ei näi muutvat kõrvaltoimete esinemise riski. Uuringud ei ole leidnud ühtegi patsiendirühma, kellel ei oleks peptilise haavandi ja veritsuse riski. Vanemaealised ja halvas üldseisundis patsiendid taluvad seedetrakti haavandeid või veritsusi halvemini kui teised. Enamik MSPVAdega seotud tõsiseid seedetrakti kõrvaltoimeid on esinenud sellel patsiendirühmal.

MSPVAd tuleb anda ettevaatusega patsientidele, kellel on anamneesis seedetrakti haigus (haavandiline koliit, Crohn'i tõbi), sest nende seisund võib halveneda (vt lõik 4.8).

### ***Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed***

Patsiendid, kellel on anamneesis hüpertensioon ja/või südamepuudulikkus, peaksid ravi alustama hoolika kaalutluse järel (konsultatsioon arsti või apteekriga), sest MSPVAdega seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: vedelikupeetus, hüpertensioon ja turse.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVAde kasutamine (eriti suurtes annustes ja pika-ajaliselt) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) vähese kõrge riskiga. Kuigi andmed lubavad oletada, et naprokseeni kasutamine (1000 mg päevas) võib olla seotud madalama riskiga, ei saa lõplikku riski välistada. Andmed on ebapiisavad madala annuse naprokseeni (275 mg) toimete kohta ja puudub kindel kokkuvõte seoses võimaliku trombootilise riski võimalusega.

### ***Muud hoiatused***

Infektsioonhaiguste korral tuleb arvesse võtta naprokseeni põletikuvastast ja palavikku alandavat toimet, sest see võib peita nende haiguste sümptomeid.

Patsientidel, kelle anamneesis on bronhiaalastma või allergiline haigus, võib naprokseen esile kutsuda bronhospasmi.

Kuna naprokseen ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel, tuleb naprokseeni neerufunktsiooni häiretega patsientidel kasutada suure ettevaatusega.

Neerupuudulikkusega patsientide kreatiini kliirensit tuleb ravi käigus määrata ja jälgida. Kui kreatiini kliirens on alla 20 ml/min, siis ei ole ravi naprokseeniga soovitatav.

Ettevaatlik tuleb olla maksakahjustusega patsientide puhul. Kroonilise alkohoolse maksahaiguse korral, aga tõenäoliselt ka maksatsirroosi teiste vormide korral on naprokseeni totaalne kontsentratsioon vereplasmas väiksem, kuid sidumata naprokseeni kontsentratsioon vereplasmas on suurenenud. Soovitatav on kasutada ravimit võimalikult väikeses toimivas annuses.

Naprokseeni võtavad epilepsiaga või porfüüriaga patsiendid, vajavad põhjalikku meditsiinilist järelvalvet.

### ***Hematoloogilised toimed***

Hüübimishäiretega või hemostaasi mõjutavat ravi saavaid patsiente peab hoolikalt jälgima, kui neile on määratud naprokseeni sisaldavaid ravimeid.

Suure veritsusriskiga patsientidel ja neil, kes saavad hüübimisvastast ravi (nt dikumarooli derivaate), võib veritsuse risk suureneda naprokseeni sisaldavate ravimite samaaegsel manustamisel.

### ***Anafülaktilised (anafülaktoidsed) reaktsioonid***

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida eelsoodumusega isikutel. Anafülaktilised (anafülaktoidsed) reaktsioonid võivad tekkida nii neil patsientidel, kellel on või ei ole anamneesis ülitundlikkus atsetüülsalitsüülhappe ja teiste MSPVAde vastu või kokkupuude teiste MSPVAde või naprokseeni sisaldavate ravimitega. Reaktsioonid võivad tekkida ka isikutel, kel on anamneesis angioödeem, bronhospastiline reaktiivsus (nt astma), riniit või ninapolüübid.

Anafülaktoidsed reaktsioonid nagu anafülaksia võivad lõppeda surmaga.

MSPVAde kasutamisega seoses on väga harva teatatud rasketest (sh surmaga lõppenud) nahareaktsioonidest, nt eksfoliatiivsest dermatiidist, Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (vt lõik 4.8). Ravi tuleb lõpetada kohe, kui tekivad nahalööve, limaskesta kahjustused või mistahes teised ülitundlikkuse nähud.

### ***Steroidid***

Patsiendid, kes võtavad steroide, ei tohi võtta naprokseeni, välja arvatud juhul, kui nad on arsti järelevalve all. Kui steroidi kasutamine on vaja lõpetada või annust on vaja vähendada, siis tuleb seda teha aeglaselt ja patsiente tuleb jälgida mistahes kõrvaltoime esinemise suhtes, sh adrenaalne puudulikkus ja artriidi sümptomite ägenemine.

### ***Toime silmadele***

Uuringud ei ole näidanud muutusi silmades, mida saaks seostada naprokseeni manustamisega. Harva on MSPVA (sh naprokseeni) kasutamisel teatatud silma kahjustustest nagu papilliit, retrobulbaarne nägemisnärvine neuriit ja papilliödeem, kuigi põhjuslik seos ei ole selge. Patsiendid, kellel tekivad nägemishäired naprokseenravi ajal, peaksid käima oftalmoloogilisel läbivaatusel.

### ***Naiste fertiilsus***

Naprokseeni kasutamine võib kahjustada naiste viljakusvõimet, mistõttu seda ei soovitata kasutada naistel, kes planeerivad rasestuda. Viljastumiskahjustustega või viljastumishäirete tõttu uuringutel olevatel naistel on soovitatav ravi naprokseeniga katkestada.

### ***Kasutamine koos teiste MSPVA-dega***

Naprokseeni sisaldavate ravimite kooskasutamine teiste MSPVA-de, kaasa arvatud ibuprofeeni, tsüklooksügenaas-2 selektiivsete inhibiitorite või atsetüülsalitsüülhappega ei ole soovitatav, sest on risk kumulatiivsete kõrvaltoimete tekkeks, kaasa arvatud rasked MSPVAdega seotud kõrvaltoimed. Naised, kellel on esimest korda menstruaalvalud rohkem kui aasta pärast menstruatsiooni algust, tohivad ravimit võtta ainult arsti soovitusel.

Pakendi infolehes on järgmine informatsioon:

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ärge võtke ravimit:

- kui teil on või on kunagi olnud maohaavand, perforatsioon või veritsus
- kui te olete allergiline naprokseenile või ravimi mõne koostisosa, atsetüülsalitsüülhappe, ibuprofeeni või mõne teise sarnase valuvaigisti suhtes
- kui te võtate teisi MSPVA-sid (valuvaigisteid) või atsetüülsalitsüülhapet.

Rääkige oma arstile või apteekrile enne ravimi võtmist:

- kui teil on astma, maksa, südamel, neerude või soolestikuga seotud probleemid
- kui on võimalik, et te olete rase

Kui sümptomid püsivad või halvenevad, konsulteerige oma arstiga.

Nalgesin S sisaldab naatriumi.

Ravim sisaldab 25,079 mg naatriumi ühes tablettis, mis on võrdne 1,25%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

- Naprokseeni samaaegne kasutamine koos atsetüülsalitsüülhappe ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ei ole soovitatav, kuna sel juhul suureneb kõrvaltoimete tekkeoht.
- Kliinilise farmakodünaamika andmed näitavad, et naprokseeni samaaegne kasutamine enam kui ühe järjestikuse ööpäeva jooksul võib inhibeerida madalas annuses manustatava atsetüülsalitsüülhappe toimet trombotsüütidele. Inhibeeriv toime võib püsida veel mitu päeva pärast naprokseeni võtmise lõpetamist. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada.
- Naprokseen võib vähendada trombotsüütide agregatsiooni ja pikendada veritsuse aega, seda tuleb meeles pidada hüübivusaja määramisel ja kasutades koos antikoagulantidega.
- Kuna naprokseen seondub ulatuslikult plasmaproteiinidega on vajalik ettevaatlikkus samaaegsel kasutamisel hüdatoniini derivaatidega või sulfonüüluurea derivaatidega.
- Naprokseen võib nõrgendada furosemiidi naatriureetilist toimet.
- Naprokseen võib vähendada teiste antihüpertensiivsete ravimite antihüpertensiivset toimet.
- Liitiumi ja naprokseeni samaaegsel kasutamisel suureneb plasmas liitiumi kontsentratsioon.
- Naprokseen vähendab metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni, seetõttu võib samaaegsel manustamisel metotreksaadi toksilisus suurened.
- Kui samaaegselt kasutada probenitsiidi, pikeneb naprokseeni bioloogiline poolestusaeg ja tema plasma kontsentratsioon suureneb.
- Samaaegsel kasutamisel tsüklosporiiniga võib suurened neerukahjustuse tekkeoht.
- Nagu teised mittesteroidsed põletikuvastased ravimid võib ka naprokseen samaaegset AKE inhibiitor-ravi saavatel patsientidel suurendada neerukahjustuse tekkeohtu.
- *In vitro* uuringud on näidanud, et naprokseeni samaaegne kasutamine zidovudiiniga tõstab plasmas zidovudiini kontsentratsiooni.
- Kortikosteroidid: suurenenud risk seedetrakti haavandile ja veritsusele. Vt lõik 4.4.
- Serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI): suurenenud risk seedetrakti veritsusele
- Kinoloonirühma antibiootikumid: Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et MSPVAd võivad tõsta kinoloonirühma antibiootikumidega seotud krampiriski. Kinoloone võtvatel patsientidel võib olla suurenenud risk krampide tekkeks.
- Naprokseeni võtmine soovitatakse katkestada 48 tundi enne adrenaalset funktsiooni hindavate uuringute tegemist, sest see võib segada 17-ketogeensete steroidide sisalduse mõõtmist. Naprokseen võib mõjutada mõningaid 5-hüdroksüindoolhappe uriinist määramise teste.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

MSPVAdega seoses on teatatud kaasasündinud väärarengutest, kuigi nende esinemissagedus on madal ja ei näi jälgivat kindlat mustrit. Teadaoleva toime tõttu loote kardiovaskulaarsüsteemile (arterioosjuha enneaegse sulgumise risk), on naprokseeni kasutamine raseduse viimasel trimestril vastunäidustatud. Naprokseeni kasutamise tõttu võib sünnitustegevuse algus hilineda ja venida koos suurenenud kalduvusega veritsusele nii lapsel kui emal (vt lõik 4.3 Vastunäidustused). Seetõttu ei tohi naprokseeni kasutada esimesel kahel trimestril või sünnitustegevuse puhul, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu patsiendile kaalub üles potentsiaalse riski lootele.

##### Imetamine

Kliinilistes uuringutes siiani saadud piiratud andmetel võivad MSPVAd väga vähestes kogustes erituda rinnapiima. Naprokseeni kasutamisest imetamise ajal peaks hoiduma.

##### Fertiilsus

Vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel, naiste fertiilsus.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MSPVA-de kasutamise järgselt võivad esineda pearinglus, unisus, vertiigo, unetus, depressioon või nägemishäired. Kui seda esineb, siis ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed mis võivad ilmneda ravi ajal naprokseeniga on klassifitseeritud sageduse järjekorras järgmistesse gruppidesse:

- väga sage:  $>1/10$ ,
- sage:  $>1/100$ ,  $<1/10$ ,
- aeg-ajalt:  $>1/1,000$ ,  $<1/100$ ,
- harv:  $>1/10,000$ ,  $<1/1,000$ ,
- väga harv:  $<1/10,000$ , sealhulgas üksikjuhtudel.

Kõrvaltoimeid esineb sagedamini seoses suurte annuste kasutamisega.

##### *Seedetrakti häired*

- sage: kõhukinnisus, kõhuvalu, iiveldus, düspepsia, kõhulahtisus, stomatiit
- aeg-ajalt: seedetrakti verejooksud ja/või maoperforatsioon, veriokse, veriroe, oksendamine

##### *Maksa ja sapiteede häired*

- aeg-ajalt: maksaensüümide aktiivsuse tõus, ikterus

##### *Närvisüsteemi häired*

- sage: peavalu, vertiigo, pearinglus, unisus
- aeg-ajalt: depressioon, halvad unenäod, kontsentreerumisraskus, unetus, nõrkustunne, lihasvalu ja lihasnõrkus.

##### *Naha ja nahaaluskoe häired*

- sage: sügelus, nahalööve, ekhümoosid, higistamine, purpur
- aeg-ajalt: alopeetsia, fotosensitiivne dermatiit

##### *Kõrva ja labürindi häired*

- sage: tinnitus, kuulmishäired
- aeg-ajalt: kuulmiskahjustus

##### *Silma kahjustused*

- aeg-ajalt: nägemishäired

##### *Kardiovaskulaarsed häired*

- sage: düspnoe, palpitatsioonid

MSPVA raviga seoses on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest. Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVA-de kasutamine (eriti suurtes annustes ja pikaajaliselt), võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) kõrgenenud riskiga (vt lõik 4.4).

##### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

- sage: janu
- aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid, menstruaaltsüki häired, pürektsia (külmavärinad ja palavik)

##### *Neerude ja kuseteede häired*

- aeg-ajalt: glomerulonefriit, hematuuria, interstitsiaalne nefriit, nefrootiline sündroom, neerufunktsiooni häire, neerupuudulikkus, neerupapilli nekroos

*Vere ja lümfisüsteemi häired:*

- *aeg-ajalt:* eosinofiilia, granulotsütopeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia

*Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

- *aeg-ajalt:* eosinofiilne pneumoniit

Kõrvaltoimed, mille põhjuslik seos naprokseeniga ei ole kindel:

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

- aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia

*Närvisüsteemi häired:*

- aseptiline meningiit, kognitiivsed häired

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

- epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem, valgustundlikkusreaktsioonid, mis sarnanesid *porphyria cutanea tarda* ja bulloosse epidermolüüsiga, Stevensi-Johnsoni sündroom, nõgestõbi

*Seedetrakti häired*

- haavandiline stomatiit

*Kardiovaskulaarsed häired:*

- vaskuliit

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:*

- angioneurootiline turse, hüperglükeemia, hüpoglükeemia

Raskete kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb ravi katkestada.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Peale juhuslikult või sihilikult sisse võtnud naprokseeni suurt annust, võivad tekkida kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, pearinglus, tinnitus, ärrituvus ning veelgi raskematel juhtudel ka veriokse, veriroe, teadvushäired, hingamistegevuse häired, krampid ning neerupuudulikkus. Näidustatud on maoloputus, aktiivsüsi, antatsiidid, H<sub>2</sub>-retseptori inhibiitorid, prootonpumba inhibiitorid, misoprostool ja teised sümptomaatilised ravivõtteid.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained; ATC-kood: M01AE02

Naprokseen on mittesteroidne põletikuvastane aine. Tal on põletikuvastane, valuvaigistav ja antipüreetiline toime.

Tema põhiline toimemehhanism on prostaglandiinide sünteesis osaleva ensüümi tsüklooksügenaasi inhibeerimine. Selle tulemusel väheneb prostaglandiinide kontsentratsioon erinevates kehavedelikes ja kudedes.

Sarnaselt teistele mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele võib ka naprokseen põhjustada seedetrakti mikroverejookse ning endoskoopiliselt kindlakstehtavaid kahjustusi seedetraktis. On kindlaks tehtud, et naprokseen põhjustab selliseid toimeid vähem kui atsetüülsalitsüülhape või

indometatsiin, kuid rohkem kui diflunisaal, etodolak, nabumetoon ja sulindak. Kliinilistes uuringutes oli naprokseen paremini talutav kui aspiriin või indometatsiin, kuid samas ei leitud põhimõttelisi erinevusi selle ravimi ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite talutavuse vahel.

Sarnaselt teistele mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele inhibeerib naprokseen trombotsüütide agregatsiooni, kuid soovitatud annustes kasutamisel avaldab ta veritsusajale vähest toimet. Naprokseen ei põhjusta kõrvalekaldeid normaalses neerufunktsioonis, kuid on mõningad teated funktsiooni häiretest nendel patsientidel, kellel juba eelnevalt esines neerufunktsiooni kahjustus või südamepuudulikkus.

Naprokseenil puudub urikosuuriline toime.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt lahustub naprokseennaatrium maomahlas. Väikesed vabanevad naprokseeni osakesed imenduvad kiiresti ja täielikult peensooles. Selle tulemusel avaldub kiirem ja täielikum imendumine kui naprokseenil, plasmas saavutatakse analgeetiline toime kiiremini. Ühekordse annuse naprokseennaatriumi tablettide manustamisel saabub maksimaalne tase vereplasmas 1...2 tunniga, ühekordse naprokseeni sisaldava annuse manustamisel kujuneb vastav tase sõltuvalt tarvitatud toidust 2...4 tunniga. Kuigi toit aeglustab imendumise kiirust, ei vähenda ta imenduvat kogust. Püsiseisundi kontsentratsioonid kujunevad tavaliselt 4...5 annuse manustamise järgselt, st. 2...3 päeva jooksul. Naprokseeni tase vereplasmas suureneb proportsionaalselt annuse suurusega kuni 500 mg annuseni. Suuremate annuste korral suureneb naprokseeni renaalne kliirens albumiini seondumiskohtade küllastumise tõttu.

### Jaotumine

Tavaliste annuste kasutamisel on naprokseeni tase plasmas vahemikus 23...49 µg/ml. Vereplasmas on naprokseen kuni 50 mg/l kontsentratsioonide korral ulatuslikult seondunud proteiinidega (>99,5%). Kõrgemate kontsentratsioonide korral suureneb seondumata fraktsiooni osakaal. Kontsentratsiooni 473 mg/ml korral esineb naprokseeni seondumata kujul 2,4% ulatuses. Suure seotuse tõttu albumiiniga on näiv jaotusruumala väike, ulatudes vaid 0.9 l/kg kehamassist.

### Biotransformatsioon

Ligikaudu 70% preparaadist eritub metaboliseerumata kujul, 60% seondunult glükuroonhappega või teiste konjugaatidena. Ülejäänud osa (30%) metaboliseerub 6-demetüül-naprokseeniks. See metaboliit on praktiliselt inaktiivne, kuna tema bioloogiline aktiivsus moodustab vaid 1% toimeaine enda omast.

### Eritumine

Ligikaudu 95% ulatuses eritub naprokseen uriiniga ning 5% ulatuses väljaheitega. Naprokseeni bioloogiline poolväärtusaeg on 12...15 tundi ning see ei sõltu ravimi plasmatasemest ega annuste suurusest. Ravimi neerukliirens sõltub naprokseeni plasmatasemest, kõige tõenäolisemalt on selle põhjuseks vaba toimeaine osakaalu suurenemine naprokseeni suuremate vereplasma kontsentratsioonide korral.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksilisuse uuringutes ilmnas relatiivselt madal naprokseeni toksilisus, kõrvaltoimed ilmnevad peamiselt seedetraktis.

Peale suukaudset manustamist DL<sub>50</sub> väärtused rottidel olid 0,5 g/kg kehakaalu kohta ja rohkem kui 1,0 g/kg kehakaalu kohta hiirtel, hamstritel ja koertel.

Toksilisuse uuringutest selgus et hiired, jäneseid, ahvid ja sead taluvad naprokseeni kordusdoose hästi, rohkem täheldati toksilisust rottidel ja osaliselt koertel. Nagu ka teiste korduvalt manustatavate mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite puhul, esineb kõrvaltoimeid kõige sagedamini seedetraktis ja neerudes.

Toimet viljakusele ning teratogeenset või embrüotoksilist toimet ei ole täheldatud. Naprokseeni manustamisel hilises gestatsiooniperioodis pikenes gestatsiooniaeg ning sünnitustegevus.

Samuti võib naprokseen avaldada soovimatuid toimeid loote kardiovaskulaarsüsteemile, kuna ta

indutseerib arterioosjuha enneaegset sulgumist, kongestiooni ja pulmonaalhüpertensiooni. Mutageenset või kartsinogeenset toimet ei ole naprokseenil leitud. Mittekliinilised uuringud avaldasid mõju vaid juhtudel, kui inimkokkupuude ületas maksimaalset lubatavat määra, mistõttu kliinilisel kasutamisel on see väheoluline.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Povidoon  
Mikrokristalliline tselluloos  
Talk  
Magneesiumstearaat  
Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Indigotiin (E132)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blisterpakend (Al/PVC-foolium): 10, 20 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

175397



## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08 1997

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.04.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuli 2019