

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Napex Forte, 550 mg, film tablete

INN: naproksen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 550 mg naproksen-natrijuma.

Jedna film tableta sadrži 47,76 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Svetloružičaste, duguljaste, bikonveksne, film tablete sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapijske indikacije proizilaze iz antiinflamatornog dejstva naproksena, značaja ispoljavanja intolerancije na lek i njegovog mesta u okviru grupe trenutno dostupnih antiinflamatornih lekova.

Kod odraslih i dece starije od 15 godina, indikacije obuhvataju:

- Dugotrajnu simptomatsku terapiju:
 - hroničnog inflamatornog reumatizma, pre svega reumatoidnog poliartritisa, ankilozirajućeg spondilitisa ili srodnih sindroma kao što je *Fiessinger Leroy-Reiter-ov* sindrom, psorijaznog artritisa;
 - određenih onesposobljavajućih i bolnih artroza.
- Kratkotrajnu simptomatsku terapiju akutnih napada:
 - abartikularnog reumatizma poput skapulohumeralnog periartritisa, tendinitisa, burzitisa;
 - artroza;
 - bolova u donjem delu leđa;
 - radikulalgija;
 - benignih akutnih posttraumatskih stanja mišićno-koštanog sistema.
- Kratkotrajnu simptomatsku terapiju bola tokom inflamatornog procesa u stomatologiji. Kod ove indikacije, mogući rizici, posebno u vidu produženja pratećeg septičkog procesa, su rizici povezani sa primenom NSAIL-a. Navedene rizike treba proceniti u odnosu na očekivanu korist primene analgetika.
- Dismenoreju nakon definisanja etiologije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću meru ako se koristi najmanja moguća doza za ublažavanje simptoma, tokom najkraćeg neophodnog perioda (videti odeljak 4.4).

Stariji pacijenti

- U slučaju primene velikih doza preporučuje se kliničko i biološko praćenje. Jedna klinička studija je pokazala da se kod starijih pacijenata udvostručuje koncentracija slobodnog jona naproksena u plazmi, iako ukupna koncentracija u plazmi ostaje nepromenjena.

- Treba razmotriti smanjenje doze u slučaju smanjenog izlučivanja putem bubrega.

Odrasli

Reumatologija, ginekologija

Udarna terapija: 2 tablete od 550 mg, odnosno 1100 mg dnevno;

Terapija održavanja: 1 tableta od 550 mg, odnosno 550 mg dnevno.

Stomatologija

½ do 2 tablete dnevno, odnosno 275 mg do 1100 mg dnevno.

Učestalost primene

Ukupnu dnevnu dozu treba primeniti kao 1 ili 2 pojedinačne doze.

Način primene

Oralna primena.

Tablete progutati cele, uz veliku čašu vode, poželjno za vreme obroka.

4.3. Kontraindikacije

Lek Napex Forte je kontraindikovano u sledećim slučajevima:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- alergija ili astma nakon primene naproksena ili lekova sličnog dejstva poput NSAIL-a, acetilsalicilne kiseline u anamnezi;
- trudnoća, od 6-og meseca (nakon 24. nedelje amenoreje) (videti odeljak 4.6);
- gastrointestinalna krvarenja ili perforacije, povezani sa prethodnom primenom NSAIL-a, u anamnezi;
- aktivni peptički ulkus, peptički ulkus ili rekurentno krvarenje (2 ili više jasnih epizoda dokazanog krvarenja ili ulceracija) u anamnezi;
- teška insuficijencija jetre;
- teška bubrežna insuficijencija;
- teška srčana insuficijencija;
- deca mlađa od 15 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Treba izbegavati istovremenu primenu leka Napex Forte sa drugim NSAIL-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2).

Pojava neželjenih dejstava se može svesti na minimum primenom najmanje efektivne doze u najkraćem periodu koji je potreban za ublažavanje simptoma (videti odeljak 4.2 i „Gastrointestinalni efekti“ i „Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti“ u nastavku teksta).

Pacijenti sa astmom povezanom sa hroničnim rinitisom, sinuzitisom i/ili nazalnim polipima imaju povećan rizik od alergijskih reakcija nakon primene acetilsalicilne kiseline i/ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova, u poređenju sa ostatkom populacije.

Primena leka Napex Forte može dovesti do napada astme, naročito kod osoba alergičnih na acetilsalicilnu kiselinu ili neki NSAIL (videti odeljak 4.3).

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti imaju povećan rizik od neželjenih efekata NSAIL-a, naročito gastrointestinalnog krvarenja i perforacija, koji mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2 i nastavak teksta).

Gastrointestinalni efekti

Gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije, ponekad sa smrtnim ishodom, su prijavljeni prilikom primene svih NSAIL-a, bilo kada u toku terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili teških gastrointestinalnih neželjenih dejstava u anamnezi. Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili

perforacije se povećava sa povećanjem doze kod pacijenata sa ulkusom u anamnezi, naročito ako je bio udružen sa komplikacijama u vidu krvarenja ili perforacije (videti odeljak 4.3), kao i kod starijih osoba. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti najmanjom mogućom dozom. Takođe treba razmotriti kombinovanu terapiju sa lekovima koji deluju protektivno na sluzokožu (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe) kod ovih pacijenata, kao i pacijenata kod kojih je potrebna istovremena primena malih doza acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji povećavaju rizik od gastrointestinalnih poremećaja (videti nastavak teksta i odeljak 4.5).

Pacijente sa gastrointestinalnim neželjenim dejstvima u anamnezi, naročito starije životne dobi, treba savetovati da prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (posebno gastrointestinalno krvarenje), naročito na početku terapije.

Preporučuje se poseban oprez kod pacijenata na istovremenoj terapiji lekovima koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, oralni antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i antitrombotični lekovi poput acetilsalicilne kiseline (videti odeljak 4.5).

U slučaju krvarenja ili ulceracije, prekinuti primenu leka Napex Forte.

Lekove iz grupe NSAIL-a treba primenjivati sa oprezom i uz pažljivo praćenje kod pacijenata sa bolestima gastrointestinalnog trakta (ulcerozni kolitis, Kronova bolest) u anamnezi, jer može doći do pogoršanja bolesti (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Neophodno je odgovarajuće praćenje i savetovanje kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom srčanom insuficijencijom u anamnezi, jer su prijavljeni slučajevi retencije tečnosti i edema tokom terapije lekovima iz grupe NSAIL-a.

Kliničke studije i epidimiološki podaci ukazuju da primena inhibitora ciklooksigenaze-2 i nekih NSAIL-a (posebno kada se primenjuju u većim dozama tokom dužeg vremenskog perioda) može biti povezana sa blagim povećanjem rizika od pojave arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara). Iako ovi podaci ukazuju da primena naproksena (1000 mg dnevno) može biti povezana sa manjim rizikom, on se ne može u potpunosti isključiti.

Pacijente sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi (uključujući tranzitorni ishemijski atak), treba lečiti naproksenom tek nakon pažljivog razmatranja.

Takođe je potreban poseban oprez prilikom uvođenja dugotrajne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti (poput hipertenzije, hiperlipidemije, dijabetesa ili pušenja).

Efekti na kožu

Prilikom primene NSAIL-a, veoma retko su zabeleženi slučajevi ozbiljnih reakcija na koži, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson-ov* sindrom, reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i *Lyell-ov* sindrom (videti odeljak 4.8).

Smatra se da je rizik od pojave ovih neželjenih efekata najveći na početku terapije. U većini slučajeva, ove reakcije su se javile tokom prvog meseca terapije. Primenu leka Napex Forte treba odmah prekinuti ako se jave osip po koži, lezije na sluzokoži ili bilo koji drugi znak preosetljivosti.

Akutna bubrežna insuficijencija

NSAIL-i, inhibicijom sinteze prostaglandina koji ispoljavaju vazodilatatorno dejstvo u bubregu, smanjuju glomerularnu filtraciju i mogu da dovedu do akutne bubrežne insuficijencije. Ovo neželjeno dejstvo je dozno-zavisno.

Na početku terapije, ili nakon povećanja doze se preporučuje praćenje diureze i bubrežne funkcije kod pacijenata sa sledećim faktorima rizika:

- starija životna dob;
- istovremena primena sledećih lekova: ACE inhibitori, sartani, diuretici (videti odeljak 4.5);
- hipovolemija, nezavisno od uzroka;

- srčana insuficijencija;
- hronična bubrežna insuficijencija;
- nefrotski sindrom;
- lupusna nefropatija;
- dekompenzovana ciroza jetre.

Pošto se naproksen i njegovi metaboliti u velikoj meri (95%) izlučuju putem urina procesom glomerularne filtracije, naproksen treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se praćenje vrednosti kreatinina. Kod ovih pacijenata treba koristiti najmanje moguće doze.

Retencija vode i natrijuma

Prilikom primene naproksena može doći do retencije vode i natrijuma, sa mogućim razvojem edema, hipertenzije ili pogoršanja hipertenzije, kao i pogoršanja srčane insuficijencije. Od početka terapije je potrebno kliničko praćenje u slučaju hipertenzije ili srčane insuficijencije. Moguće je smanjenja dejstva antihipertenziva (videti odeljak 4.5).

Hiperkalemija

- Rizik od hiperkalemije je povećan kod dijabetesa ili istovremene terapije lekovima koji dovode do hiperkalemije (videti odeljak 4.5).
- U ovim slučajevima treba redovno pratiti koncentracije kalijuma u serumu.

Mere opreza pri primeni leka Napex Forte

Lek Napex Forte treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa oboljenjima infektivne prirode, kao i stanjima koja nose rizik od infekcije, čak i kada su dobro kontrolisana, jer:

- naproksen može da smanji urođene odbrambene mehanizme protiv infekcija;
- naproksen može da maskira uobičajene znake i simptome infekcija.

Naproksen smanjuje agregaciju trombocita i produžava vreme krvarenja:

- ovo treba uzeti u obzir pri određivanju vremena krvarenja;
- kod pacijenata sa poremećajima koagulacije ili pacijenata na terapiji lekovima koji utiču na hemostazu, primenu naproksena treba pažljivo pratiti.

U retkim slučajevima su prijavljeni poremećaji vida, pa se preporučuje, ukoliko lekar to smatra neophodnim, upućivanje na oftalmološki pregled pacijenata kod kojih dođe do poremećaja vida tokom primene naproksena.

Tokom dugotrajne terapije se preporučuje kontrola krvne slike, funkcije jetre i bubrega.

Naproksen, kao i ostali lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu i sintezu prostaglandina, može da utiče na plodnost. Ne preporučuje se primena kod žena koje planiraju trudnoću.

Ovaj lek sadrži 47,76 mg natrijuma po tableti, što odgovara 2,39% maksimalnog dnevnog unosa natrijuma prema preporukama SZO za odrasle.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Rizik povezan sa hiperkalemijom

Određeni lekovi ili grupe lekova mogu pospešiti razvoj hiperkalemije: kalijumove soli, diuretici koji štede kalijum, inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, antagonisti angiotenzinskih receptora, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, heparini (niskomolekularni ili nefrakcionisani), imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim.

Kombinovanje ovih lekova povećava rizik od hiperkalemije. Rizik je posebno izražen kod diuretika koji štede kalijum, naročito kada se kombinuju međusobno ili sa solima kalijuma, dok npr. kombinacija ACE inhibitora i NSAIL-a nosi manji rizik, pod uslovom da se poštuju preporučene mere opreza.

Rizici i ograničenja specifična za lekove koji dovode do hiperkalemije se mogu proceniti na osnovu interakcija specifičnih za svaki pojedinačni lek.

Međutim, određeni lekovi, poput trimetoprima, nisu predmet specifičnih interakcija povezanih sa ovim rizikom. Bez obzira na to, oni mogu biti faktori koji doprinose razvoju hiperkalemije, prilikom kombinovanja sa gorenavedenim lekovima.

Kombinacije koje se ne preporučuju

- **Drugi NSAIL-i**

Povećava se rizik od ulceroznih promena i krvarenja u digestivnom traktu.

- **Acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim (pojedinačna doza ≥ 1 g ili ≥ 3 g dnevno) ili analgetičkim/antipretičkim dozama (pojedinačna doza ≥ 500 mg i/ili < 3 g dnevno)**

Povećava se rizik od ulceroznih promena i krvarenja u digestivnom traktu.

- **Oralni antikoagulansi**

Povećava se rizik od krvarenja pri primeni oralnih antikoagulanasa (NSAIL-i oštećuju sluzokožu želuca i dvanaestopalačnog creva). NSAIL-i mogu pojačati efekte antikoagulanasa, poput varfarina (videti odeljak 4.4). Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, potrebno je pažljivo kliničko i biološko praćenje.

- **Acetilsalicilna kiselina**

Klinički farmakodinamski podaci ukazuju da primena naproksena inhibira dejstvo acetilsalicilne kiseline na aktivnost trombocita. Ova inhibicija može potrajati nekoliko dana nakon obustave primene naproksena. Nije poznat klinički značaj ove interakcije.

- **Nefrakcionisani heparini, niskomolekularni heparini i heparinoidi (u terapijskim dozama i/ili kod starijih osoba)**

Povećan je rizik od krvarenja (oštećenje sluzokože želuca i dvanaestopalačnog creva usled primene NSAIL-a). Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, potrebno je pažljivo kliničko i biološko praćenje.

- **Litijum**

Povećava se koncentracija litijuma u serumu, koji može dostići toksične vrednosti (smanjena bubrežna ekskrecija litijuma). Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, potrebno je pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu i prilagođavanje doze tokom kombinovane terapije i nakon obustave NSAIL-a.

- **Metotreksat, u dozama većim od 20 mg/nedeljno**

Povećava se hematološka toksičnost metotreksata (smanjen bubrežni klirens metotreksata usled primene NSAIL-a).

- **Pemetreksed (pacijenti sa slabom do umerenom funkcijom bubrega, klirens kreatinina između 45 mL/min i 80 mL/min)**

Povećava se rizik od toksičnosti pemetrekseda (smanjen bubrežni klirens usled primene NSAIL-a).

Mere opreza kod istovremene primene

- **Ciklosporin, takrolimus**

Rizik od nefrotoksičnosti, posebno kod starijih osoba. Pratiti funkciju bubrega na početku terapije NSAIL-om.

- **Diuretici, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzinskih receptora**

Akutna bubrežna insuficijencija kod rizičnih grupa pacijenata (starije i/ili dehidrirane osobe), usled smanjene glomerularne filtracije (inhibicija vazodilatatornih prostaglandina od strane NSAIL-a). Dodatno, smanjenje antihipertenzivnog dejstva.

Treba obezbediti odgovarajuću hidraciju pacijenata i proveriti funkciju bubrega na početku terapije.

- **Metotreksat, u dozama do 20 mg/nedeljno**

Povećana hematološka toksičnost metotreksata (smanjen bubrežni klirens metotreksata usled primene antiinflamatornih lekova).

Potrebna je nedeljna kontrola krvne slike u prvim nedeljama kombinovane terapije i pojačano praćenje kod oštećenja (čak i blagog) funkcije bubrega, kao i kod starijih osoba.

- **Pemetreksed (pacijenti sa očuvanom funkcijom bubrega)**

Rizik od toksičnosti pemetrekseda (smanjen bubrežni klirens usled primene NSAIL). Potrebno je biološko praćenje funkcije bubrega.

Kombinacije koje treba razmotriti

- **Acetilsalicilna kiselina u antiagregacionim dozama (50 mg do 375 mg dnevno u jednoj ili više doza)**

Povećan rizik od ulceroznih promena i krvarenja u digestivnom traktu.

- **Glukokortikoidi (osim hidrokortizona u vidu supstitucione terapije)**

Povećan rizik od ulceracija i krvarenja u digestivnom traktu (videti odeljak 4.4).

- **Antitrombocitni lekovi i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)**

Povećan rizik od krvarenja u digestivnom traktu (videti odeljak 4.4).

- **Nefrakcionisani heparin, niskomolekularni heparini, heparinoidi (u preventivnim dozama)**

Povećan rizik od krvarenja.

- **Beta-blokatori (osim esmolola)**

Smanjeno antihipertenzivno dejstvo (inhibicija vazodilatatornih prostaglandina usled primene NSAIL-a i retencije vode i natrijuma usled primene NSAIL-a derivata pirazolona).

- **Deferasiroks**

Povećan rizik od ulceroznih promena i krvarenja u digestivnom traktu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina od strane NSAIL-a može negativno uticati na tok trudnoće, i/ili razvoj embriona ili fetusa.

Rizici povezani sa primenom u prvom trimestru

Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize, prilikom terapije inhibitorima sinteze prostaglandina u ranim stadijumima trudnoće. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija se povećava sa manje od 1% u opštoj populaciji, na približno 1,5% kod osoba izloženih NSAIL-ima. Smatra se da rizik raste sa povećanjem doze i dužine terapije. Kod životinja je pokazano da primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanog pre- i post-implantacionog gubitka i povećanog embrio-fetalnog mortaliteta. Dodatno, povećana učestalost određenih malformacija, uključujući kardiovaskularne, je uočena kod životinja koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina u fazi organogeneze.

Rizici povezani sa primenom od 12. nedelje amenoreje do porođaja

Od 12. nedelje amenoreje pa sve do porođaja, svi NSAIL-i, putem inhibicije sinteze prostaglandina, mogu dovesti do oštećenja funkcije bubrega fetusa:

- *in utero* se oštećenja mogu primetiti već od 12. nedelje amenoreje (početak fetalne diureze): smanjena količina (oligohidramnion, najčešće reverzibilan nakon obustave terapije) ili potpuno odsustvo plodove vode, naročito pri produženoj izloženosti;
- na rođenju može biti prisutna bubrežna insuficijencija (reverzibilna ili ireverzibilna), naročito u slučaju kasne i produžene izloženosti (sa rizikom razvoja teške, odložene hiperkalemije).

Tokom drugog trimestra može doći do suženja *ductus arteriosus*-a (uglavnom reverzibilno po obustavi terapije).

Rizici povezani sa primenom nakon 24. nedelje amenoreje do porođaja

Nakon 24. nedelje amenoreje, izloženost fetusa NSAIL-ima može dovesti do kardiopulmonalne toksičnosti (preranog zatvaranja *ductus arteriosus*-a i plućne arterijske hipertenzije) i fetalnog ili neonatalnog zastoja rada desne strane srca ili čak fetalne smrti *in utero*. Ovaj rizik je veći što se trudnoća bliži kraju (manja reverzibilnost). Ovaj efekat postoji čak i kod jednokratne primene.

U završnom stadijumu trudnoće, kod majke i novorođenčeta, mogu se javiti:

- produženo vreme krvarenja usled antiagregacionog dejstva, koje se može javiti čak i nakon primene veoma malih doza leka;
- inhibicija kontrakcija uterusa, što dovodi do odlaganja porođaja ili produženog porođaja.

Na osnovu svega navedenog:

Osim ukoliko nije apsolutno neophodno, lek Napex Forte ne treba propisivati ženama koje planiraju trudnoću ili tokom prvih 5 meseci trudnoće (prve 24 nedelje amenoreje). Ukoliko se ovaj lek propiše ženi koja planira trudnoću ili je trudna manje od 6 meseci, treba primeniti najmanju moguću dozu u najkraćem vremenskom periodu. Nikako se ne preporučuje produžena primena.

Kada se ovaj lek primenjuje nakon 20. nedelje amenoreje, potrebno je praćenje srca i bubrega fetusa. Ako se javi oligohidramnion ili suženje *ductus arteriosus*-a, primenu leka Napex Forte treba odmah obustaviti.

Od početka 6. meseca trudnoće (nakon 24. nedelje amenoreje), svaka primena ovog leka, čak i kratkotrajna, je kontraindikovana. Nenamerna primena nakon ovog perioda opravdava praćenje srčane i bubrežne funkcije fetusa/novorodenčeta, zavisno od vremena izloženosti leku. Trajanje ovog praćenja treba prilagoditi poluvremenu eliminacije leka.

Dojenje

Pošto se NSAIL-i izlučuju u majčino mleko, ovaj lek se ne preporučuje ženama koje doje.

Plodnost

Kao i ostali NSAIL-i, primena ovog leka može privremeno smanjiti plodnost žena delovanjem na ovulaciju; stoga se ne preporučuje ženama koje planiraju trudnoću. Kod žena koje imaju poteškoće da zatrudne, ili se podvrgavaju testovima plodnosti, treba razmotriti obustavu terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Upozoriti pacijente da se mogu javiti vrtoglavica, pospanost i poremećaji vida.

4.8. Neželjena dejstva

Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju da primena određenih NSAIL-a (posebno u velikim dozama i tokom dužeg perioda) može biti povezana sa blagim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkta miokarda ili cerebrovaskularnih događaja) (videti odeljak 4.4).

Najčešće su zabeležena neželjena dejstva gastrointestinalne prirode. Mogu se javiti peptički ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih osoba (videti odeljak 4.4).

Nakon primene NSAIL-a, prijavljeni su mučnina, povraćanje, dijareja, nadimanje, konstipacija, dispepsija, ulcerozni stomatitis, bol u abdomenu, melena, hematemeza, pogoršanje ulceroznog kolitisa ili Kronove bolesti (videti odeljak 4.4). Povremeno se javlja gastritis.

Prilikom kombinovane primene sa drugim lekovima iz grupe NSAIL-a, prijavljeni su edemi, hipertenzija i srčana insuficijencija.

Gastrointestinalni poremećaji

- Zabeleženi su gastrointestinalni poremećaji, uglavnom blaga do umerena epigastralgija, mučnina, povraćanje, abdominalni meteorizam, dispepsija, dijareja, konstipacija, ulcerozni stomatitis.

- Često su zabeleženi: ulkus, krvarenje i/ili gastrointestinalna perforacija. Učestalost krvarenja iz digestivnog trakta raste sa povećanjem doze.
- Prijavljeno je i nekoliko izolovanih slučajeva ezofagitisa, kolitisa i pankreatitisa.

Reakcije preosetljivosti

- Dermatološke: osip na koži, urtikarija, pogoršanje hronične urtikarije, pruritus.
- Respiratorne: astma. Pojava napada astme kod određenih osoba može biti povezana sa alergijom na acetilsalicilnu kiselinu ili NSAIL (videti odeljak 4.3).
- Opšte: angioedem, vaskulitis, anafilaktoidne reakcije na komponente leka.

Reakcije na koži

- Zabeleženi su pruritus, gubitak kose, reakcije fotosenzibilnosti, uključujući retke slučajeve pseudoporfirije.
- Retko se javljaju purpura, *erythema multiforme*, fiksni pigmentirani eritem, nodozni eritem i *lichen planus*.
- Veoma retko su zabeležene bulozne reakcije (uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom, reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskih simptomima i *Lyell*-ov sindrom).

Poremećaji centralnog nervnog sistema

- Često zabeleženi: glavobolja, vrtoglavica, pospanost.
- Takođe su zabeleženi: nesanica, poremećaji koncentracije, poremećaji svesti, aseptični meningitis.

Poremećaji bubrega

- Retencija vode i natrijuma, hiperkalemija sa mogućim razvojem edema (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Akutna bubrežna insuficijencija kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4).
- Oštećenje bubrega koje može rezultirati akutnom bubrežnom insuficijencijom: prijavljeni su izolovani slučajevi intersticijskog nefritisa, akutne tubularne nekroze, nefrotskog sindroma i papilarne nekroze.

Poremećaji vida

- Vizuelne smetnje, retko papilitis, retrobulbarni optički neuritis i edem papile.

Poremećaji uha i labirinta

- Poremećaji sluha, naročito tinitus.

Kardiovaskularni poremećaji

- Prijavljene su slučajevi umerenog perifernog edema kod pacijenata sa kompromitovanom funkcijom srca, pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije i hipertenzija.

Respiratorni poremećaji

- Eozinofilna pneumonija.

Hematološki poremećaji

- Leukopenija (primarno granulocitopenija), trombocitopenija, mijelosupresija i hemolitična anemija.

Hepatički poremećaji

- Prijavljene su slučajevi prolaznih i reverzibilnih promena bioloških parametara jetre, žutica, neobično težak hepatitis (uključujući jedan slučaj sa smrtnim ishodom).

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

4.9. Predoziranje

- Klinički znaci predoziranja su: pospanost, vrtoglavica, dezorijentacija, gorušica, otežano varenje, mučnina ili povraćanje, apnea.
- Biološki znaci predoziranja su: oštećenje funkcije jetre i bubrega, hipoprotrombinemija, metabolička acidoza.
- Terapijske mere:
 - hitan transfer u bolnicu;
 - brzo izbacivanje unete količine leka ispiranjem želuca;
 - primena aktivnog uglja za smanjenje resorpcije naproksena;
 - simptomatska terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiinflamatorni i antireumatski lekovi; derivati propionske kiseline

ATC šifra: M01AE02

Naproksen je nesteroidni antiinflamatorni lek, derivat aril-karboksilne kiseline koja pripada grupi propionskih kiselina.

Poseduje sledeća svojstva:

- antiinflamatorno,
- analgetsko,
- antipiretičko,
- inhibicija agregacije trombocita.

Sva ova svojstva su povezana sa inhibicijom sinteze prostaglandina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija je brza i potpuna. Nakon primene tablete od 275 mg, maksimalna koncentracija u plazmi iznosi 77,4 mikrograma/mL. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za manje od jednog sata nakon primene.

Pri dozama većim od 500 mg, povećanje koncentracije naproksena u plazmi nije proporcionalno primenjenoj dozi.

Distribucija

Približno 99% naproksena je vezano za proteine plazme.

Biotransformacija

Naproksen se primarno metaboliše u jetri do demetilnaproksena.

Eliminacija

Eliminacija, nepromenjenog ili konjugovanog oblika, se odvija primarno putem urina:

- 70% kao naproksen,
- 28% kao demetil oblik.

Klirens naproksena iznosi približno 0,13 mL/min/kg. Poluvreme eliminacije naproksena je 13 sati.

Patofiziološke varijacije

Starije osobe, bubrežna insuficijencija: videti odeljak 4.4.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije primenljivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci:

Jezgro film tablete:

Celuloza mikrokristalna (Avicel pH 101);

Celuloza mikrokristalna (Avicel pH 102);

Talk;

Povidon;

Magnezijum-stearat.

Sastav film (obloga) tableta:

Opadray II Pink 85G34757, sastava:

polivinil alkohol delimično hidrolizovan (E1203);

talk;

titan-dioksid;

makrogol;

lecitin (soja);

gvožđe-oksidi, crveni (E172);

gvožđe-oksidi, žuti (E172);

gvožđe-oksidi, crni (E172);

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-Aluminijumski blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 PVC-Aluminijumska 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

GALENIKA AD BEOGRAD

Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000462002 2023

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

Datum prve dozvole: 08.08.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2024.