

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Naproff, 550 mg, film tablete

INN: naproksen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 550 mg naproksen-natrijuma, što odgovara 500 mg naproksena.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum.

Jedna film tableta sadrži 50 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bela do skoro bela, duguljasta, bikonveksna film tableta, sa utisnutom podeonom linijom sa obe strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lek Naproff je namenjen odraslima i adolescentima starijim od 15 godina.

Lek Naproff se koristi u simptomatskoj terapiji:

- Dugotrajna simptomatska terapija:
 - hroničnog inflamatornog reumatizma, uključujući i reumatoidni artritis, ankilozirajućeg spondilitisa ili srodnih sindroma kao što su *Fiessinger Leroy-Reiter* sindrom i psorijazni artritis,
 - pojedinih onesposobljavajućih i bolnih slučajeva osteoartritisa ;
- Kratkotrajna simptomatska terapija akutnih napada:
 - abartikularnog reumatizma kao što su skapulo-humeralni periartritis, tendinitis, burzitis,
 - osteoartritisa,
 - bolova u donjem delu leđa,
 - radikulalgija
 - akutnih postoperativnih benignih stanja mišićno-koštanog sistema;

- Kratkotrajna simptomatska terapija bola tokom inflamatornog procesa u stomatologiji. Kod ove indikacije, rizik koji postoji, naročito u vidu produženja septičkog procesa, je rizik povezan sa primenom NSAIL. Navedeni rizici se moraju proceniti u odnosu na očekivanu korist od primene analgetika.
- Dismenoreja nakon definisanja etiologije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Stariji pacijenti

Kliničko i biološko praćenje se preporučuje u slučaju primene velikih doza. Studija je pokazala da, kod starijih pacijenata, koncentracija slobodnog jona naproksena u plazmi je udvostručena, iako ukupna koncentracija u plazmi ostaje nepromenjena.

Treba razmotriti smanjenje doze u slučaju smanjene eliminacije putem bubrega.

Odrasli

Reumatologija, ginekologija

Terapija napada: 2 tablete u dozi od 550 mg, odnosno 1100 mg dnevno.

Terapija održavanja: 1 tableta u dozi od 550 mg odnosno 550 mg dnevno.

Stomatologija

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

Učestalost primene

Doziranje treba podeliti na primenu 1 ili 2 doze.

Način primene

Oralna upotreba.

Poželjno je tablete uzeti uz obrok, uz čašu vode.

4.3. Kontraindikacije

Lek Naproff je kontraindikovano u sledećim slučajevima:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- alergija ili astma u anamnezi kao odgovor na primenu naproksena ili drugih sličnih supstanci kao što su NSAIL, acetilsalicilna kiselina,
- gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije u anamnezi, povezani sa prethodnom primenom NSAIL,
- kod pacijenata sa aktivnim peptičkim ulkusom, peptičkim ulkusom u anamnezi ili rekurentnim krvarenjem (2 ili više jasnih epizoda dokazanog krvarenja ili ulceracije),
- teška insuficijencija jetre,
- teška insuficijencija bubrega,
- teška srčana insuficijencija,
- kod dece mlađe od 15 godina,
- trudnoća od početka šestog meseca (24 nedelje amenoreje) (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rizik od pobačaja

Upotreba leka Naproff dovodi do rizika od pobačaja čak i nakon pojedinačne doze zbog svoje kardiopulmonalne toksičnosti (konstrukcije *ductus arteriosus*-a i pojava oligohidroamniona, videti odeljak 4.6)

Dejstva na fetus

Upotreba leka Naproff izlaže novorođenče riziku od oštećenja bubrežne funkcije (bubrežne insuficijencije), prevremenog zatvaranja *ductus arteriosus*-a i plućne hipertenzije (videti odeljak 4.6).

Lek Naproff je kontraindikovan kod trudnica od početka šestog meseca trudnoće (24 nedelje amenoreje).

Ukoliko planirate trudnoću ili u toku prvih pet meseci trudnoće (pre 24. nedelje amenoreje), lek Naproff sme biti propisan samo ako je apsolutno neophodno.

Upozorenja

Treba izbegavati istovremenu upotrebu leka Naproff sa drugim lekovima iz NSAIL grupe, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Pojava neželjenih dejstava se može svesti na najmanju moguću meru primenom najmanje efektivne doze u najkraćem periodu koji je neophodan za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2, kao i gastrointestinalna dejstva i kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva u nastavku teksta).

Pacijenti sa astmom povezanom sa hroničnim rinitisom, sinuzitisom i/ili nosnom polipozom imaju veći rizik od alergijskih manifestacija kada uzimaju acetilsalicilnu kiselinu i/ili nesteroidne antiinflamatorne lekove u odnosu na ostatak populacije.

Primena ovog leka može dovesti do napada astme, posebno kod osoba alergičnih na acetilsalicilnu kiselinu ili na NSAIL (videti odeljak 4.3).

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti imaju povećan rizik od neželjenih dejstava NSAIL, posebno gastrointestinalnog krvarenja i potencijalno smrtonosnih perforacija (videti odeljak 4.2 i nastavak teksta).

Gastrointestinalna dejstva

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije, koje mogu biti smrtonosne, prijavljeni su pri primeni svih NSAIL bilo kada u toku terapije, sa upozoravajućim simptomima ili bez njih, ili teškim gastrointestinalnim događajima u anamnezi.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije se povećava sa povećanjem doze kod pacijenata sa ulkusom u anamnezi, posebno ako je bio praćen 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 i kombinovanu terapiju sa protektivnim lekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe) kod ovih pacijenata, kao i kod onih pacijenata kojima je neophodna istovremena primena malih doza acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji mogu da povećaju rizik od gastrointestinalnih poremećaja (videti u nastavku teksta i odeljak 4.5).

Pacijente sa gastrointestinalnim neželjenim dejstvima u anamnezi, posebno ukoliko su to starije osobe, treba savetovati da prijave svaki neuobičajen abdominalni simptom (posebno gastrointestinalno krvarenje), naročito na početku terapije.

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji lekovima koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, oralni antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin-reuptake inhibitors*, SSRI) i antitrombocitni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Kada se gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija jave kod pacijenata koji uzimaju naproksen, terapiju treba odmah prekinuti.

NSAIL treba primeniti uz oprez kod pacijenata sa bolestima gastrointestinalnog trakta u anamnezi (ulcerozni kolitis, *Crohn*-ova bolest), s obzirom da može doći do njihove egzacerbacije (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva

Odgovarajuće praćenje i medicinsko savetovanje su neophodni kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom u anamnezi, jer su retencija tečnosti i edem prijavljeni tokom terapije NSAIL.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da primena inhibitora ciklooksigenaze-2 i nekih NSAIL (posebno u većim dozama i u dužem vremenskom periodu), može biti povezana sa malim povećanjem rizika od nastanka arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkta miokarda ili moždanog udara). Iako podaci ukazuju da primena naproksena (1000 mg dnevno) može biti povezana sa manjim rizikom, izvestan stepen rizika se ne može isključiti.

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

Ovo se odnosi i na uvođenje dugotrajne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti (kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes ili pušenje).

Dejstva na kožu

Pri primeni NSAIL, veoma retko su prijavljene ozbiljne reakcije na koži od kojih su neke smrtonosne, uključujući eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, hipersenzitivnu reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (*DRESS* sindrom) i *Lyell*-ov sindrom (videti odeljak 4.8).

Izgleda da je najveći rizik od pojave ovih reakcija na početku terapije, sa najvećim brojem prijavljenih slučajeva u toku prvog meseca terapije. Terapiju naproksenom treba prekinuti pri prvoj pojavi osipa po koži, mukoznih lezija ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti. Ako se javi *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza ili *DRESS* sindrom, terapija naproksenom se mora odmah prekinuti i ne sme se ponovo započeti.

Insuficijencija funkcije bubrega

NSAIL, inhibicijom vazodilatatornog dejstva bubrežnih prostaglandina, mogu da dovedu do insuficijencije funkcije bubrega smanjenjem glomerularne filtracije. Ovo neželjeno dejstvo je zavisno od doze.

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

- starije osobe,
- slični lekovi kao što su: ACE inhibitori, sartani, diuretici (videti odeljak 4.5),
- hipovolemija bez obzira na uzrok,
- srčana insuficijencija,
- hronična bubrežna insuficijencija,
- nefrotski sindrom,
- nefropatija u okviru sistemskog lupusa,
- dekompenzovana ciroza jetre.

S obzirom da se naproksen i njegovi metaboliti eliminišu u velikoj meri (95%) procesom glomerularne filtracije, naproksen treba primeniti uz izuzetan oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se praćenje koncentracije kreatinina. Najmanje moguće doze treba koristiti kod ovih pacijenata.

Retencija vode i natrijuma

Retencija vode i natrijuma sa mogućnošću pojave edema, hipertenzije ili izrazite hipertenzije, pogoršanja srčane insuficijencije. Kliničko praćenje je neophodno od početka lečenja u slučaju hipertenzije ili srčane insuficijencije. Moguće je smanjenje dejstva antihipertenziva (videti odeljak 4.5).

Hiperkalijemija

- Hiperkalijemija izazvana dijabetesom ili istovremenim lečenjem lekovima koji štede kalijum (videti odeljak 4.5).
- U ovim okolnostima treba redovno pratiti koncentraciju kalijuma u serumu.

Mere opreza pri upotrebi leka

Ovaj lek treba koristiti sa oprezom kod zaraznih infekcija, čak i kod infekcija sa dobro kontrolisanim infektivnim rizikom:

- naproksen može da smanji prirodnu odbranu organizma protiv infekcije,
- naproksen može da maskira uobičajene znake i simptome infekcije.

Naproksen izaziva smanjenje agregacije trombocita i produženje vremena krvarenja:

- to se mora uzeti u obzir pri određivanju vremena krvarenja;
- kod pacijenata sa poremećajima koagulacije ili pacijenata lečenih lekovima koji ometaju hemostazu, treba pažljivo nadgledati primenu naproksena.

U retkim slučajevima prijavljeni su poremećaji vida. Preporučuje se da, ukoliko lekar smatra neophodnim, treba sprovesti oftalmološki pregled kod pacijenata kod kojih dođe do poremećaja vida pod uticajem naproksena.

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

Naproksen, kao i svaki lek koji inhibira sintezu ciklooksigenaze i prostaglandina, može da utiče na plodnost. Njegova upotreba se ne preporučuje kod žena koje pokušavaju da zatrudne.

Ovaj lek sadrži 50 mg natrijuma (2,5% preporučenog dnevnog unosa natrijuma za odrasle po preporuci Svetske zdravstvene organizacije, koji iznosi 2 g). Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Rizik povezan sa hiperkalijemijom

Neki lekovi ili terapijske grupe verovatno podstiču pojavu hiperkalijemije: kalijumove soli, kalijumski diuretici, inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, antagonisti angiotenzina II, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, heparini (male molekulske mase ili nefrakcionisani), imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim.

Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hiperkalijemije. Ovaj rizik je posebno važan kod diuretika koji štete kalijum, posebno kada se kombinuju jedan sa drugim ili sa kalijumovim solima, dok je kod kombinacije ACE inhibitora i NSAIL, na primer, manji rizik čim dođe do primene preporučenih mera opreza.

Da biste znali rizike i ograničenja specifične za hiperkalijemijske lekove, potrebno je pogledati interakcije specifične za svaku supstancu.

Međutim, neke supstance, poput trimetoprime, nisu predmet specifičnih interakcija u vezi sa ovim rizikom. Bez obzira na to, oni mogu delovati kao stimulišući faktori u kombinaciji sa drugim lekovima poput prethodno navedenih.

Ne preporučuje se upotreba

- Ostali NSAIL

Povećani rizik od ulceroznih promena i krvarenja u digestivnom traktu.

- Acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama (≥ 1 g po dozi i/ili ≥ 3 g dnevno) i u dozi analgetika ili antipiretika (≥ 500 mg po dozi i/ili <3 g dnevno)

Povećani rizik od ulceroznih promena i krvarenja u digestivnom traktu.

- Oralni antikoagulansi

Povećani rizik od krvarenja pri primeni oralnih antikoagulanasa (oštećenje sluzokože želuca i dvanaestopalačnog creva od strane NSAIL). NSAIL mogu pojačati dejstva antikoagulanasa, kao što je varfarin (videti odeljak 4.4).

Ukoliko se kombinacija ne može izbeći, potrebno je pažljivo kliničko i biološko praćenje.

- Acetilsalicilna kiselina

Klinički farmakodinamski podaci ukazuju na to da primena naproksena inhibira dejstvo acetilsalicilne kiseline na aktivnost trombocita. Ova inhibicija može trajati nekoliko dana nakon prekida upotrebe naproksena. Klinički značaj ove interakcije ostaje nepoznat.

- Nefrakcionisani heparini, heparini male molekulske mase i srodni heparini (u terapijskim dozama i/ili kod starijih osoba)

Povećani rizik od krvarenja (oštećenje gastroduodenalne sluzokože od strane NSAIL). Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, potrebno je pažljivo praćenje.

- Litijum

Povećana litemija koja može dostići toksične vrednosti (smanjena ekskrecija litijuma preko bubrega).

Ako se kombinacija ne može izbeći, pažljivo pratiti koncentraciju litijuma i prilagoditi dozu litijuma tokom kombinovane terapije i nakon prestanka upotrebe NSAIL.

- Metotreksat, u dozama većim od 20 mg/nedeljno

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

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

Rizik od povećane toksičnosti pemetrekseda (smanjeni bubrežni klirens usled primene NSAIL).

Mere opreza za upotrebu

- Ciklosporin, takrolimus

Rizik od pojave nefrotoksičnih dejstava, posebno kod starijih osoba.

Pratiti bubrežnu funkciju na početku terapije NSAIL.

- Diuretici, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II

Akutna insuficijencija bubrega kod rizičnih pacijenata (starije osobe i/ili dehidrirane) uzrokovana smanjenjem glomerularne filtracije (inhibicija vazodilatatornih prostaglandina od strane NSAIL). Smanjenje antihipertenzivnog dejstva.

Hidrirati pacijenta. Pratiti funkciju bubrega na početku terapije.

- Metotreksat, korišćen u dozama manjim ili jednakim 20 mg/nedeljno

Povećana hematološka toksičnost metotreksata (smanjen bubrežni klirens metotreksata antiinflamatornim lekovima).

Nedeljna kontrola kompletne krvne slike tokom prvih nedelja kombinovane terapije.

Pojačano praćenje u slučaju oštećenja (čak i slabog) funkcije bubrega, kao i kod starijih osoba.

- Pemetreksed (pacijenti sa očuvanom funkcijom bubrega)

Rizik od povećane toksičnosti pemetrekseda (smanjen bubrežni klirens usled primene NSAIL). Potrebno praćenje bubrežne funkcije.

Interakcije koje treba uzeti u obzir

- Acetilsalicilna kiselina u dozama u kojim ispoljava antiagregaciono dejstvo (od 50 mg do 375 mg dnevno u jednoj ili više doza)

Povećani rizik od ulceroznih promena i krvarenja u digestivnom traktu.

- Glukokortikoidi (osim hidrokortizona za zamensku terapiju)

Povećani rizik od ulceracija i gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

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

Povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

- Nefrakcionisani heparini, heparini male molekulske mase i srodni heparini (u preventivnim dozama)

Povećani rizik od krvarenja.

- Beta blokatori (osim esmolola)

Smanjeno antihipertenzivno dejstvo (inhibicija vazodilatatornih prostaglandina usled primene NSAIL i zadržavanje vode i natrijuma usled primene lekova koji su derivati pirazola iz grupe NSAIL).

- Deferasiroks

Povećani rizik od ulceroznih promena i krvarenja u digestivnom traktu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Od početka 6. meseca trudnoće (24 nedelje amenoreje) bilo kakva primena naproksena, čak i jednokratna, je kontraindikovana. Ukoliko se naproksen primeni od 24. nedelje amenoreje, čak i kao pojedinačna doza, neophodno je ultrazvučno praćenje srca i bubrega kod fetusa i/ili novorođenčeta.

Osim u slučajevima kada je neophodno, ne preporučuje se propisivanje naproksena ženama koje planiraju trudnoću ili u toku prvih 5 meseci trudnoće (pre 24. nedelje). Ukoliko je ipak neophodno, potrebno je propisati najmanju dozu u najkraćem mogućem periodu; dugotrajna primena se strogo ne preporučuje.

Ukoliko se naproksen primeni od 20. nedelje amenoreje, može biti potrebno praćenje funkcije srca i bubrega kod fetusa.

U slučaju pojave oligoamniona (smanjenja količine amnionske tečnosti) ili konstrikcije *ductus arteriosus-a*, terapija lekom Naproff mora biti obustavljena.

Inhibicija sinteze prostaglandina primenom lekova iz grupe NSAIL može uticati na tok trudnoće i/ili razvoj embriona ili fetusa.

Rizici povezani sa upotrebom tokom 1. trimestra

Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, nakon terapije inhibitorima sinteze prostaglandina u prvom trimestru trudnoće.

Kod primene određenih lekova iz grupe NSAIL, takođe je prijavljen povećan rizik od srčanih malformacija i gastroshize. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija kod ploda povećao se sa manje od 1% u opštoj populaciji na približno 1,5% ako je majka bila izložena NSAIL u toku prvog trimestra trudnoće. Čini se da se rizik se povećava u zavisnosti od primenjene doze i trajanja lečenja.

Kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina tokom faze organogeneze u trudnoći dovodi do povećanog gubitka pre i posle implantacije, povećane embriofetalne smrtnosti i povećane učestalosti određenih malformacija, uključujući i kardiovaskularne malformacije.

Rizici povezani sa upotrebom tokom 2. i 3. trimestra

Rizici povezani sa upotrebom od 12. nedelje amenoreje:

Upotreba lekova iz grupe NSAIL kod trudnica u ovom periodu dovodi do povećanog rizika za fetus od oštećenja funkcije bubrega:

- *in utero* (početak fetalne diureze): oligohidramnion (može se javiti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilan kada se lečenje prekine), koji može da napreduje do anamniona, posebno tokom dužeg perioda izlaganja lekovima iz grupe NSAIL.
- pri rođenju, bubrežna insuficijencija (reverzibilna ili ne) može perzistirati, posebno u slučaju kasne i produžene izloženosti ovim lekovima (sa rizikom od odložene teške hiperkalijemije).

Rizici povezani sa upotrebom od 20. nedelje amenoreje:

Pored prethodno pomenutog oštećenja funkcije bubrega, usled primene NSAIL u ovom periodu trudnoće kod fetusa može doći do suženja *ductus arteriosus*-a (najčešće reverzibilnog po prestanku lečenja).

Rizici povezani sa upotrebom od 24. nedelje amenoreje:

Posle 24. nedelje amenoreje, primena lekova iz grupe NSAIL kod fetusa povećava rizik od kardiopulmonalne toksičnosti (prerano zatvaranje *ductus arteriosus*-a i plućna arterijska hipertenzija) i dovodi do fetalne ili neonatalne insuficijencije desnog srca ili čak do intrauterine smrti fetusa. Ovaj rizik je veći odnosno manja je reverzibilnost što je primena leka bliža porođaju. Ovaj efekat se može javiti čak i nakon primene pojedinačne doze.

Na kraju trudnoće, primena lekova iz grupe NSAIL izlaže majku i novorođenče povećanom riziku od:

- produžetka vremena krvarenja zbog antiagregacijskog dejstva koje se može javiti čak i nakon primene veoma malih doza leka;
- inhibicije kontrakcije uterusa što dovodi do odloženog ili produženog trajanja porođaja.

Dojenje

S obzirom da se NSAIL izlučuju u majčino mleko, primena ovog leka se ne preporučuje tokom dojenja.

Plodnost

Kao i svi NSAIL, upotreba ovog leka može da utiče na ovulaciju odnosno na plodnost pa se zbog toga primena ovog leka ne preporučuje ženama koje žele da zatrudne.

Kod žena koje imaju probleme sa začećem ili su podvrgnute testiranju plodnosti, treba razmotriti prekid primene ovog leka.

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 sugerišu da upotreba određenih NSAIL (posebno ako se koriste u velikim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkta miokarda ili cerebrovaskularnih događaja) (videti odeljak 4.4).

Najčešće uočena neželjena dejstva su gastrointestinalne prirode. Mogu se javiti peptički ulkusi, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad smrtonosno, posebno kod starijih osoba (videti odeljak 4.4).

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

U kombinaciji sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL prijavljeni su edemi, hipertenzija i srčana insuficijencija.

Gastrointestinalna dejstva

- Prijavljeni su gastrointestinalni poremećaji, uglavnom blaga ili umerena epigastralgija, mučnina, povraćanje, abdominalni meteorizam, dispepsija, dijareja, konstipacija, ulcerozni stomatitis.
- Izuzetno uočeni: ulkus, krvarenje i/ili gastrointestinalna perforacija. Ova digestivna krvarenja su sve učestalija sa povećanjem primenjene doze.
- Prijavljeno je i nekoliko izolovanih slučajeva ezofagitisa, kolitisa i pankreatitisa.

Reakcije preosetljivosti

- Dermatološki: osip, urtikarija, pogoršanje hronične urtikarije, pruritus.
- Respiratorni: astma. Pojava napada astme kod nekih osoba može biti povezana sa alergijom na acetilsalicilnu kiselinu ili NSAIL (videti odeljak 4.3).
- Opšte: angioedem, vaskulitis, anafilaktoidne reakcije na supstance.

Reakcije na koži

- Primećeni su pruritus, gubitak kose, reakcije fotosenzibilnosti uključujući retke slučajeve pseudoporfirije.
- Retko se javljaju purpura, *erythema multiforme*, fiksna reakcija na koži izazvana lekom (eng. *fixed drug eruption*, FDE), nodozni eritem i *lichen planus*.
- Veoma retko su primećene bulozne reakcije (uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom, hipersenzitivna reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima - *DRESS* i *Lyell*-ov sindrom).

Uticaj na centralni nervni sistem

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

Poremećaji bubrega

- Zadržavanje u vodi rastvornih supstanci, hiperkalijemija sa mogućim edemima (videti odeljke 4.4 i 4.5).

- Funkcionalno akutna insuficijencija bubrega kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4).
- Organsko oštećenje bubrega koje može dovesti do akutne insuficijencije bubrega: prijavljeni su izolovani slučajevi intersticijskog nefritisa, akutne tubularne nekroze, nefrotskog sindroma i papilarne nekroze.

Poremećaji vida

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

Poremećaji uha i labirinta

- Poremećaji sluha, posebno tinitus.

Kardiovaskularna dejstva

- Prijavljen je umereni periferni edem kod pacijenta sa kompromitovanom funkcijom srca, pogoršanjem kongestivne srčane insuficijencije i hipertenzijom.

Uticao na respiratorni sistem

- Eozinofilna pneumonija.

Hematološke manifestacije

- Leukopenija (primarno granulocitopenija), trombocitopenija, aplastična anemija i hemolitička anemija.

Poremećaji jetre

- Prijavljeni su neki slučajevi prolaznih i reverzibilnih promena u parametrima testova funkcije jetre, žutica, i u retkim slučajevima neobično težak oblik hepatitisa (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
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

- Klinički znaci predoziranja su: pospanost, vrtoglavica, dezorijentacija, gorušica, otežano varenje, mučnina ili povraćanje, apnea.

- Biološki znaci predoziranja su: oštećena funkcija jetre i bubrega, hipoprotrombinemija, metabolička acidoza.
- Terapijske mere:
 - hitan transfer u bolnicu;
 - brzo izbacivanje unete količine leka, ispiranjem želuca;
 - aktivni ugalj 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 – propionske kiseline. On ima sledeća svojstva:

- antiinflamatorno,
- analgetsko,
- antipiretičko,
- inhibira agregaciju trombocita.

Sva ova svojstva su povezana sa inhibicijom sinteze prostaglandina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija je brza i potpuna. Maksimalna koncentracija u plazmi je 77,4 mikrogram/mL nakon primene tablete od 275 mg. Maksimalna koncentracija u plazmi dostiže se za manje od jednog sata nakon primene.

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

Distribucija

Naproksen se vezuje za proteine plazme u količini od približno 99%.

Biotransformacija

Naproksen se primarno metaboliše u jetri do demetil-naproksena.

Eliminacija

Eliminacija je, u nepromenjenom ili konjugovanom obliku, uglavnom putem urina:

- 70% u obliku naproksena,

- 28% u demetil obliku.

Klirens naproksena u plazmi iznosi približno 0,13 mL/min/kg.

Poluvreme eliminacije naproksena iz plazme je 13 sati.

Patofiziološke varijacije

Starije osobe, insuficijencija bubrega: 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

Povidon K 30

Talk

Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete (Opadry® White Y-1-7000):

hipromeloza

titan-dioksid (E171)

makrogol (PEG 400)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Naproff, 550 mg, film tablete, (1 x 10)

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PE/PVDC/Al blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa po 10 film tableta i

Uputstvo za lek.

Naproff, 550 mg, film tablete, (2 x 10)

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PE/PVDC/Alu blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 10 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

WORLD ILAC DOO, Kneza Miloša 90 a, sprat 5, stan 43, Beograd-Savski Venac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Naproff, 550 mg, film tablete, (1 x 10): 002730405 2024

Naproff, 550 mg, film tablete, (2 x 10): 002730522 2024

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

Datum prve dozvole: 23.12.2019.

Datum obnove dozvole: 22.08.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2025.