

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Naproxen HF, 375 mg, film tablete
INN: naproxen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 375 mg naproksena.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat i FDC *Yellow 6* (E110).
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle film tablete, narandžaste boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Naproxen HF je indikovano u terapiji:

- reumatoidnog artritisa
- osteoartritisa (degenerativni artritis)
- ankilozirajućeg spondilitisa
- akutnog gihta
- akutnih mišićno-skeletnih poremećaja
- dismenoreje.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Reumatoidni artritis, osteoartritis i ankilozirajući spondilitis: Uobičajena doza je od 500 mg do 1000 mg dnevno, podeljeno u 2 doze u intervalu od 12 sati. Kada je potrebno primeniti dozu od 1000 mg dnevno, ona se može podeliti u 2 doze od 500 mg ili uzeti kao jedna doza. Doza u jutarnjim i večernjim periodima se može prilagoditi u zavisnosti od simptoma (na primer: bola tokom noći ili jutarnje ukočenosti).

Akutni giht: Preporučena početna doza je 750 mg, a zatim 250 mg na svakih 8 sati, sve do prestanka napada gihta.

Akutni mišićno-skeletni poremećaji i dismenoreja: Uobičajena početna doza je 500 mg, nakon čega sledi doza od 250 mg na svakih 6-8 sati prema potrebi, pri čemu je maksimalna dnevna doza nakon prvog dana 1250 mg.

Stariji

Starije osobe su u većem riziku od ozbiljnih posledica neželjenih reakcija. Ukoliko je upotreba NSAIL neophodna, potrebno je koristiti najmanju efektivnu dozu u najkraćem mogućem trajanju. Pacijente treba redovno pratiti tokom terapije sa NSAIL, zbog mogućnosti pojave krvarenja u gastrointestinalnom traktu. Studije ukazuju da iako je ukupna koncentracija naproksena u plazmi nepromenjena, slobodna frakcija naproksena u plazmi je povećana kod starijih osoba. Nije poznato kako ta činjenica utiče na doziranje naproksena. Kao i pri primeni drugih lekova kod starijih osoba savetuje se primena najmanje efektivne doze.

Potrebno je smanjiti dozu leka kod starijih osoba koje imaju oštećenje bubrežne funkcije (videti odeljak 4.4).

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 4.4).

Način primene

Oralna upotreba.

Poželjno je tablete uzeti uz obrok ili nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

Lek Naproksen HF je kontraindikovan kod:

- preosetljivosti na naproksen, naproksen-natrijum ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- pacijenata sa aktivnim gastrointestinalnim krvarenjem ili peptičkim ulkusom;
- pacijenata sa aktivnim ili rekurentnim peptičkim ulkusom/krvarenjem u istoriji bolesti (dve ili više jasnih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja);
- teške insuficijencije srca, jetre i bubrega (videti odeljak 4.4);
- tokom poslednjeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.6);
- gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije u istoriji bolesti, povezane sa prethodnom primenom NSAIL.

NSAIL su kontraindikovani kod pacijenata sa prethodnim reakcijama preosetljivosti (npr. astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) kao odgovor na ibuprofen, acetilsalicilnu kiselinu ili druge NSAIL.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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 gastrointestinalni i kardiovaskularni rizik u nastavku teksta).

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva

Odgovarajuće praćenje i medicinsko savetovanje su neophodni kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom u istoriji bolesti, 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 trombotičnih 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, potvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću, treba lečiti naproksenom tek nakon pažljivog razmatranja. Ovo se odnosi i na uvođenje dugotrajne terapije kod

pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, *diabetes mellitus*, pušenje).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu biti sa smrtnim ishodom, prijavljeni su pri primeni svih NSAIL bilo kada u toku terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u istoriji bolesti.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije se povećava sa povećanjem doze NSAIL, kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, posebno ako je bio praćen komplikacijama u vidu krvarenja ili perforacije (videti odeljak 4.3), kod starijih osoba, kada se koristi istovremeno sa alkoholom i kod pušača.

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 povećati rizik od gastrointestinalnih poremećaja (videti u nastavku i odeljak 4.5).

Pacijente sa gastrointestinalnim neželjenim dejstvima u istoriji bolesti, 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, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin-reuptake inhibitors*, SSRI) ili 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 istoriji bolesti (ulcerozni kolitis, *Crohn*-ova bolest), s obzirom da može doći do njihove egzacerbacije (videti odeljak 4.8).

Oštećenja funkcije srca, bubrega i jetre

Primena NSAIL može izazvati dozno zavisno smanjenje produkcije prostaglandina i dovesti do bubrežne insuficijencije. Najveći rizik za pojavu ove reakcije imaju pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega, oštećenom srčanom funkcijom, poremećajem funkcije jetre, na terapiji diureticima i starije osobe. Kod ovih pacijenata treba pratiti funkciju bubrega (videti odeljak 4.3).

Oštećena funkcija bubrega: S obzirom da se naproksen eliminiše u velikoj meri (95%) procesom glomerularne filtracije, treba ga primeniti uz izuzetan oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pri čemu treba pratiti vrednosti kreatinina u serumu i/ili klirensa kreatinina kod ovih pacijenata. Ne preporučuje se primena naproksena kod pacijenata koji imaju početne vrednosti klirensa kreatinina manje od 20 mL/min.

Kod nekih pacijenata, posebno kod onih kojima je kompromitovan bubrežni protok krvi usled smanjenja volumena ekstracelularne tečnosti, ciroze jetre, smanjenog unosa natrijuma, kongestivne srčane insuficijencije i već postojećeg bubrežnog oboljenja, treba proceniti funkciju bubrega pre započinjanja i tokom terapije naproksenom. Ovo se odnosi i na starije pacijente kod kojih se može očekivati poremećaj funkcije bubrega, kao i na one pacijente koji su na terapiji diureticima. Kod ovih pacijenata treba razmotriti smanjenje dnevne doze da bi se izbegla mogućnost prekomerne akumulacije metabolita naproksena.

Oštećena funkcija jetre: Hronična alkoholna bolest jetre i verovatno takođe drugi oblici ciroze jetre, smanjuju ukupnu koncentraciju naproksena u plazmi, ali se povećava koncentracija nevezanog

naproksena. Uticaj ovog nalaza na doziranje naproksena nije poznat, ali se savetuje primena najmanje efektivne doze. Lek treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa ili u istoriji bolesti oštećenom funkcijom jetre.

Starije osobe

Starije osobe imaju povećanu učestalost neželjenih reakcija na NSAIL, i to uglavnom gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, što može imati smrtni ishod (videti odeljak 4.2).

Respiratorni poremećaji

Potreban je oprez kod pacijenata koji imaju ili su ranije imali bronhijalnu astmu, s obzirom da NSAIL mogu izazvati bronhospazam kod ovih pacijenata.

SLE (engl. systemic lupus erythematosus) i mešovita bolest vezivnog tkiva

Kod pacijenata sa SLE i mešovitim poremećajima vezivnog tkiva može biti povećan rizik od nastanka aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8).

Dejstva na kožu

Pri primeni NSAIL, veoma retko su prijavljene ozbiljne kožne reakcije od kojih su neke sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson-ov* sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl: *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS sindrom) (videti odeljak 4.8). Izgleda da je najveći rizik od pojave ovih reakcija na početku terapije: kod većine pacijenata početak ovih reakcija je u toku prvog meseca od započinjanja terapije. Terapiju naproksenom treba prekinuti pri prvoj pojavi osipa po koži, mukoznih lezija, DRESS sindroma ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti.

Uticaj na plodnost žena

Primena naproksena može uticati na plodnost kod žena i ne preporučuje se ženama koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju. Kod žena koje imaju poteškoća da ostanu u drugom stanju ili koje su podvrgnute ispitivanju uzroka neplodnosti, treba razmotriti prekid terapije naproksenom.

Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije

Reakcije preosetljivosti se mogu javiti kod osetljivih osoba. Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije se mogu javiti kod pacijenata sa ili bez prethodnih reakcija preosetljivosti ili na izlaganje acetilsalicilnoj kiselini, drugim NSAIL ili lekovima koji sadrže naproksen. Takođe se mogu javiti i kod osoba sa angioedemom, bronhospastičnom reaktivnošću (npr. astmom), rinitisom i nazalnim polipima u istoriji bolesti.

Anafilaktoidne reakcije, kao i anafilaksa, mogu imati smrtni ishod.

Hematološka dejstva

Naproksen, kao i drugi NSAIL, smanjuje agregaciju trombocita i produžava vreme krvarenja. Ovo treba imati na umu pri određivanju vremena krvarenja.

Pacijente koji koriste naproksen, a koji imaju poremećaje koagulacije ili koji su na terapiji lekovima koji utiču na hemostazu, treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.5).

Pacijenti na antikoagulantnoj terapiji (npr. heparinom ili varfarinom) mogu imati povećan rizik od krvarenja, ukoliko su na istovremenoj terapiji naproksenom. U tom slučaju, potrebno je proceniti korist u odnosu na rizik.

Steroidi

Ako se tokom terapije naproksenom doza steroida smanjuje ili ukida, to treba uraditi postepeno, a pacijente pažljivo pratiti zbog moguće pojave neželjenih dejstava, uključujući insuficijenciju nadbubrežne žlezde i egzacerbaciju simptoma artritisa.

Dejstva na oko

U studijama nisu zapažene promene na očima koje se mogu povezati sa primenom naproksena. U retkim slučajevima prijavljeni su neželjeni poremećaji na oku, uključujući papilitis, retrobulbarni optički neuritis i papiloedem pri primeni NSAIL, uključujući naproksen, iako se uzročno posledična veza ne može utvrditi; shodno tome, pacijente kod kojih se pri terapiji lekovima koji sadrže naproksen javle poremećaji vida, treba uputiti na oftalmološki pregled.

Istovremena primena sa drugim NSAIL

Kombinovana primena lekova koji sadrže naproksen i drugih NSAIL se ne preporučuje zbog kumulativnog rizika od izazivanja ozbiljnih neželjenih događaja povezanih sa NSAIL.

Istovremenu primenu naproksena sa NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 treba izbegavati (videti odeljak 4.5).

Naproksen svojom antiinflamatornom i antipiretičkom aktivnošću može smanjiti temperaturu i zapaljenje i na taj način umanjiti njihovu dijagnostičku vrednost.

Uticaj na testove

Preporučuje se da se terapija naproksenom privremeno prekine 48 sati pre izvođenja funkcionalnih testova nadbubrežne žlezde, zato što naproksen može uticati na neke od testova za 17-ketogene steroide. Slično tome, naproksen može uticati na neke testove urinarne 5-hidroksiindolsirćetne kiseline.

Sporadično su primećene promene u laboratorijskim testovima (npr. testovi funkcije jetre) kod pacijenata koji su na terapiji naproksenom, ali nije primećen trend toksičnosti ni u jednom testu.

Prekomerna upotreba lekova protiv glavobolje

Nakon dugotrajne upotrebe analgetika, može doći do pojave ili pogoršanja glavobolje. Na glavobolju izazvanu prekomernom upotrebom analgetika (engl. *medication-overuse headache*, MOH) treba posumnjati kod pacijenata koji imaju učestale ili dnevne glavobolje uprkos (ili zbog) redovne upotrebe analgetika. Pacijenti sa glavoboljom izazvanom prekomernom upotrebom analgetika ne treba lečiti povećavanjem doze. Kod ovakvih slučajeva, treba prekinuti primenu analgetika uz konsultaciju sa lekarom.

Blagi periferni edemi su primećeni kod malog broja pacijenata. Iako retencija natrijuma nije prijavljena u metaboličkim studijama, moguće je da postoji povećan rizik od njenog nastanka kod pacijenata sa mogućom ili potvrđenom kompromitovanom srčanom funkcijom kada uzimaju naproksen.

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži azo boju *FDC Yellow 6* (E110) koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Usled visokog stepena vezivanja naproksena za proteine plazme, pacijente koji su na istovremenoj terapiji hidantoinima, antikoagulansima ili sulfonamidima koji se u velikoj meri vezuju za proteine plazme treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova predoziranja ovim lekovima. Nisu primećene interakcije u kliničkim studijama sa naproksenom i derivatima sulfoniluree, ali se savetuje oprez obzirom da su primećene interakcije sa ostalim nesteroidnim lekovima ove klase.

Prijavljeno je da NSAIL, uključujući naproksen, povećava koncentracije litijuma u plazmi u ravnotežnom stanju, usled inhibicije renalnog klirensa litijuma. Smanjena je eliminacija litijuma. Preporučuje se praćenje vrednosti litijuma u slučaju započinjanja, prilagođavanja ili prekidanja terapije naproksenom.

Antihipertenzivi: smanjeno je dejstvo antihipertenzivnih lekova. Istovremena upotreba naproksena sa beta blokatorima kao što je propranolol može smanjiti njihovo antihipertenzivno dejstvo i može

povećati rizik od oštećenja funkcije bubrega povezane sa primenom ACE inhibitora ili blokatora angiotenzin II receptora.

Pri istovremenoj primeni sa probenecidom dolazi do povećanja koncentracija naproksena u plazmi i u značajnoj meri se produžava njegovo poluvreme eliminacije.

Pri istovremenoj primeni naproksena, smanjuje se izlučivanje metotreksata. Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni sa metotreksatom zbog mogućeg povećanja njegove toksičnosti, s obzirom da je u ispitivanjima na životinjama prijavljeno da naproksen, kao i drugi NSAIL, smanjuje tubularnu sekreciju metotreksata.

Prijavljeno je da neki lekovi iz ove grupe dovode do inhibicije natriuretičkog dejstva furosemda. Preporučuje se da se terapija naproksenom privremeno prekine 48 sati pre izvođenja funkcionalnih testova nadbubrežne žlezde, zato što naproksen može uticati na neke od testova za 17-ketogene steroide. Slično tome, naproksen može uticati na neke testove urinarne 5-hidroksiindolsirćetne kiseline.

Pri istovremenoj primeni sa srčanim glikozidima, NSAIL mogu dovesti do egzacerbacije srčane insuficijencije, smanjenja glomerularne filtracije i povećanja koncentracija srčanih glikozida u plazmi.

Kao i pri primeni drugih NSAIL, savetuje se oprez pri istovremenoj primeni sa ciklosporinom zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

NSAIL ne treba primenjivati 8-12 dana nakon primene mifepristona, s obzirom da NSAIL mogu smanjiti dejstva mifepristona.

Kao i pri primeni drugih NSAIL, savetuje se oprez pri istovremenoj primeni sa kortikosteroidima, zbog povećanog rizika od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (videti odeljak 4.4).

Primena drugih analgetika, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2: izbegavati istovremenu primenu dva ili više NSAIL (uključujući acetilsalicilnu kiselinu), s obzirom da se tada povećava rizik od pojave neželjenih dejstava (videti odeljak 4.4).

Diuretici: NSAIL mogu smanjiti dejstvo diuretika i antihipertenzivnih lekova. Rizik od akutne renalne insuficijencije koja je najčešće reverzibilna, može biti povećan kod nekih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidriranih ili starijih pacijenata) kada se blokatori angiotenzin II receptora kombinuju sa NSAIL. Zbog toga, njihovu zajedničku upotrebu treba primeniti sa oprezom, posebno kod starijih. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani, takođe potrebno je pratiti funkciju bubrega nakon započinjanja kombinovane terapije i periodično nakon toga. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL.

Antikoagulansi: NSAIL mogu pojačati dejstvo antikoagulantnih lekova, kao što je varfarin (videti odeljak 4.4).

Hinolonski antibakterijski lekovi: studije sprovedene na životinjama ukazuju da NSAIL mogu povećati rizik od nastanka konvulzija povezanih sa primenom hinolonskih antibiotika. Pacijenti koji su na terapiji NSAIL i hinolonima mogu imati povećan rizik od nastanka konvulzija.

Inhibitori agregacije trombocita i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina: postoji povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

Takrolimus: moguć je povećan rizik od nefrotoksičnosti pri istovremenoj primeni NSAIL i takrolimusa.

Zidovudin: postoji povećan rizik od hematološke toksičnosti pri istovremenoj primeni NSAIL i zidovudina. Postoje dokazi o povećanom riziku od nastanka hemartroza i hematoma kod HIV pozitivnih hemofilicara koji su na istovremenoj terapiji zidovudinom i ibuprofenom.

Bisfosfonati: istovremena upotreba bisfosfonata i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od oštećenja sluzokože želuca.

Acetilsalicilna kiselina: klinički farmakodinamski podaci ukazuju da istovremena primena naproksena, duže od jednog dana, može inhibirati efekat male doze acetilsalicilne kiseline na aktivnost trombocita i ova inhibicija može trajati do nekoliko dana nakon prekidanja terapije naproksenom. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Holestiramin: holestiramin može usporiti resorpciju naproksena. Naproksen treba popiti najmanje jedan sat pre ili 4 do 6 sati posle holestiramina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno uticati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja i kardiovaskularnih malformacija nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je porastao sa manje od 1% do približno 1,5%. Veruje se da rizik raste sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije. Kod eksperimentalnih životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina je dovela do povećanja učestalosti pobačaja pre i nakon implatacije i embriofetalnog letaliteta. Pored toga, povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne je prijavljena kod životinja pri primeni inhibitora sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Od 20. nedelje trudnoće pa nadalje, upotreba naproksena može izazvati oligohidramnion kao rezultat bubrežne disfunkcije fetusa. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilno nakon prekida terapije. Pored toga, bilo je izveštaja o zatvaranju (konstrukciji) *ductus arteriosus*-a nakon lečenja u drugom trimestru, od kojih je većina nestala nakon prestanka terapije. Zbog toga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, naproksen ne treba primenjivati osim ukoliko nije neophodan. Ukoliko se naproksen koristi u terapiji kod žena koje žele da ostanu u drugom stanju ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, treba primenjivati najmanju dozu i u najkraćem mogućem periodu. Nakon izlaganja naproksenu tokom nekoliko dana od 20. nedelje trudnoće pa nadalje, potrebno je razmotriti prenatalno praćenje oligohidramniona i konstrukcije *ductus arteriosus*-a. Ako se utvrdi oligohidramnion ili konstrukcija *ductus arteriosus*-a, potrebno je prekinuti lečenje naproksenom.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu kod fetusa dovesti do:

- kardiopulmonalne toksičnosti (prevremena konstrukcija/zatvaranje *ductus arteriosus*-a i pulmonalna hipertenzija)
- poremećaja funkcije bubrega (videti gore).

Kod majke i neonatusa pred kraj trudnoće može doći do:

- mogućeg produženja vremena krvarenja, antiagregacionog dejstva do kog može doći i pri vrlo malim dozama
- inhibicije kontrakcija uterusa što može rezultovati odloženim ili produženim porođajem.

Samim tim naproksen je kontraindikovano tokom poslednjeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje

U ograničenim do sada dostupnim podacima, NSAIL su pronađeni u majčinom mleku u veoma malim koncentracijama. NSAIL treba, ukoliko je moguće, izbegavati tokom dojenja.

Videti u odeljku 4.4 deo Uticaj na plodnost žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kod nekih pacijenata se mogu javiti vrtoglavica, pospanost, zamor i poremećaji vida nakon korišćenja NSAIL. U tim slučajevima, pacijenti ne treba da upravljaju vozilima niti da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Gastrointestinalni poremećaji

Najčešće zapaženi neželjeni događaji se odnose na gastrointestinalni sistem. Može doći do pojave peptičkog ulkusa, perforacije ili gastrointestinalnog krvarenja, koje nekada može imati smrtni ishod, posebno kod starijih (videti odeljak 4.4). Mučnina, povraćanje, dijareja, nadutost, konstipacija, dispepsija, abdominalni bol, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i *Crohn*-ove bolesti (videti odeljak 4.4) su prijavljeni nakon primene leka. Ređe je zapažen gastritis.

Edemi, hipertenzija i srčana insuficijencija su prijavljeni pri korišćenju NSAIL.

| Klasa sistema organa | Veoma često (≥ 1/10) | Često (≥ 1/100 do < 1/10) | Povremeno (≥ 1/1000 < do 1/100) | Retko (≥ 1/10000 do < 1/1000) | Veoma retko (< 1/10000) | Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) |
|--|----------------------|---|---|---|---|--|
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i> | | | | hemolitička anemija | granulocitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza | aplastična anemija, neutropenija |
| <i>Poremećaji imunskog sistema</i> | | | | alergijske i reakcije preosetljivosti, anafilaksa | | |
| <i>Endokrini poremećaji</i> | | | | | | |
| <i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i> | | | | hiperkalemija | | |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i> | | | depresija, kognitivna disfunkcija, insomnija, gubitak koncentracije, noćne more | | | halucinacije |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i> | | konfuzija, vrtoglavica, pospanost, glavobolja | | | konvulzije, aseptični meningitis* | vertigo, parestezije, slabost, pogoršanje Parkinsonove bolesti |
| <i>Poremećaji oka</i> | | poremećaji vida | | | | optički neuritis, edem papile |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i> | | tinitus | | oštećenje sluha | | |

| | | | | | | |
|---|--|----------------------|------------------------------|--|--|---|
| <i>Kardiološki poremećaji</i> | | | palpitacije | | | |
| <i>Vaskularni poremećaji</i> | | | | vaskulitis | arterijski trombotički događaji, npr. infarkt miokarda ili moždani udar (videti odeljak 4.4) | |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i> | | | | pogoršanje astme, eozinofilni pneumonitis | | bronhospazam, dispnea, rinitis, edem pluća |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i> | | | | | pankreatitis | žeđ |
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i> | | | | hepatitis (u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom), žutica | | poremećaj funkcije jetre |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | | osip, svrab, purpura | urtikarija, fotosenzitivnost | alopecija, pseudoporfirija | <i>erythema multiforme</i> , <i>Stevens Johnsons</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozna epidermoliza | angioedem, epidermalna nekroliza, ekfolijativne ili bulozne dermatoze, <i>lichen planus</i> , reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (videti odeljak 4.4.), fiksna erupcija izazvana lekom |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i> | | | | mijalgija, mišićna slabost | | |
| <i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i> | | | | | glomerularni nefritis, hematurija, intersticijumski nefritis, nefritički sindrom, renalna papilarna nekroza | bubrežna insuficijencija, nefropatija, povećanje vrednosti kreatinina u serumu |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i> | | | | | | poremećaj plodnosti kod žena (videti odeljak 4.4) |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i> | | zamor | | | | blagi periferni edemi, pireksija |

*posebno kod pacijenata sa postojećim autoimunskim bolestima, kao što su sistemski eritemski lupus, mešovitim bolestima vezivnog tkiva, sa simptomima kao što su glavobolja ukočenog vrata, mučnina, povraćanje, povišena telesna temperatura i dezorijentacija.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da upotreba nekih NSAIL (posebno u velikim dozama i duži vremenski period) može biti povezana sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4).

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

Simptomi

Simptomi uključuju glavobolju, mučninu, povraćanje, epigastrični bol, gastrointestinalno krvarenje, retko dijareju, dezorijentaciju, ekscitaciju, komu, pospanost, vrtoglavicu, tinitus, gubitak svesti, povremeno konvulzije. U slučajevima značajnog trovanja mogući su akutna bubrežna insuficijencija i oštećenje funkcije jetre.

Terapijske mere

Pacijentima treba dati simptomatsku terapiju.

U toku jednog sata od ingestije potencijalno toksične količine, treba razmotriti primenu aktivnog uglja. Kod odraslih, kao alternativu treba razmotriti primenu gastrične lavaže u toku jednog sata od ingestije doze leka koja potencijalno ugrožava život.

Treba obezbediti adekvatno izlučivanje urina.

Pažljivo treba pratiti funkciju jetre i bubrega. Pacijente treba posmatrati najmanje 4 sata nakon ingestije potencijalno toksičnih količina. Česte ili produžene konvulzije treba lečiti intravenskom primenom diazepama. Primena ostalih mera zavisi od kliničkog stanja pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiinflamatorni i antireumatski lekovi; derivati propionske kiseline

ATC šifra: M01AE02

Naproksen je nesteroidni antiinflamatorni lek.

Naproksen smanjuje sintezu prostaglandina primarno putem inhibicije enzima ciklooksigenaze. Naproksen je pokazao antiinflamatornu aktivnost u brojnim eksperimentalnim modelima. Naproksen inhibiše sintezu prostaglandina E2, *in vitro*, u mikrozomalnoj frakciji sinovijalnog tkiva dobijenog od pacijenata sa reumatoidnim artritisom.

Takođe, inhibiše produkciju prostaglandina E2 u fitohemaglutininom stimulisanim mononuklearnim ćelijama periferne krvi. U koncentraciji 10^{-4} M ($23\text{mg} \times 10^{-1}$) naproksen inhibiše aktivnost neutralne proteaze iz humanih polimorfonuklearnih leukocita. Naproksen, takođe inhibiše *in vitro* aktivnost katepsina-beta i drugih hidrolitičkih enzima iz lizozoma. Naproksen je snažan inhibitor migracije leukocita i daje efekte koji se mogu uporediti sa kolhicinom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Naproksen se brzo i lako resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu od 2 do 4 sata nakon ingestije. Koncentracije naproksena u plazmi rastu proporcionalno sa dozom, do oko 500 mg dnevno; pri većim dozama zbog saturacije proteina plazme dolazi do povećanja klirensa. U terapijskim koncentracijama naproksen je više od 99% vezan za proteine plazme i ima poluvreme eliminacije iz plazme od oko 13 sati. Prosečno 95% doze se izluči urinom kao naproksen i 6-O-desmetilnaproksen i njihovi konjugati. Manje od 3% doze se izluči fecesom. Naproksen prolazi placentnu barijeru i izlučuje se u mleko dojilja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema značajnih pretkliničkih podataka, a da nisu već uključeni u ostale odeljke Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:

- Povidon K 30
- Skrob, kukuruzni
- Laktoza, monohidrat
- Talk
- Magnezijum-stearat
- Kroskarmeloza-natrijum
- *FDC Yellow 6* (E110, CI 15985)

Film obloga tablete:

- *Opadry White YS-1-7002*, sastava: hipromeloza, titan-dioksid (E171, CI 77891), makrogol 8000
- *FDC Yellow 6* (E110, CI 15985)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03425-21-001

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

Datum prve dozvole: 11.04.1996.
Datum poslednje obnove dozvole: 30.08.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2026.