

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

BOLEX Forte
550 mg
film tablete
naproksen natrij

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Jedna film tableta sadrži: naproksen natrija 550 mg.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Film tablete svijetloružičaste boje, duguljaste, bikonveksne s utisnutom diobenom crtom na jednoj strani.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nesteroidni antiinflamatorni (protuupalni) lijekovi - NSAIL u većini indikacija samo su simptomatska ili dodatna terapija, budući da je tačna etiologija mnogih upalnih stanja zglobova još uvijek neodređena.

Kada je uzrok upalnog fenomena poznat (kao kod gihta), potrebno ga je otkloniti.

Indikacije koje su uglavnom protuupalne:

- Upala i bol u slučaju burzitisa, tendinitisa, sinovitisa, tenosinovitisa;
- Upalne bolesti koje zahvaćaju zglobove: progresivni hronični poliartritis (reumatoidni artritis), juvenilni reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, akutne upalne faze osteoartritisa;
- Akutni napad gihta.

Indikacije koje su uglavnom analgetske:

- Simptomatsko liječenje napada migrene;
- U hirurgiji i traumatologiji, npr. upalni i bolni fenomeni nakon hirurškog zahvata, ortopedske manipulacije, dentalne ekstrakcije, trauma poput istegnuća, uganuća ili iščašenja, posebno onih koje su rezultat sportskih aktivnosti itd.;
- Ginekologija: dismenoreja; u svrhu opuštanja materice i analgetski učinak u žena koje nisu dojilje, tokom postpartalnog perioda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Uobičajena doza je od 550 mg do 1.100 mg na dan.

- Burzitis, tendinitis, sinovitis, tenosinovitis, hirurgija, traumatologija: početna doza je 550 mg, a zatim 275 mg tri puta na dan.
- Simptomatsko liječenje napada migrene: 825 mg kod pojave prvih simptoma napada, a zatim 275 mg do 550 mg najranije pola sata nakon primjene početne doze. Ne treba primjenjivati više od 1.375 mg u toku prva 24 sata. Narednog (ih) dana, može se po potrebi primijeniti 550 mg do 1.100 mg raspoređenih u toku 24 sata.

- Ginekologija: početna doza je 550 mg, a zatim, po potrebi, 275 mg do 1.100 mg na dan, sve do prestanka simptoma.
- Hronične upalne bolesti mišićno-koštanog sistema: općenito dva puta na dan (ujutro i uvečer), pri čemu je važno vršiti modulaciju u skladu s predominantnim simptomima, npr. noćni bol ili jutarnja ankiloza. U početku, ukupno 825 mg do 1.100 mg na dan, a u zavisnosti od stanja pacijenta doziranje se može smanjiti na 550 mg. Za dugotrajno liječenje stabiliziranih slučajeva, ukupna dnevna doza može se dati odjednom, ako pacijentu tako odgovara. U slučaju akutne upalne faze osteoartritisa, liječenje bi trebalo biti kratkotrajno.
- Napad gihta: 825 mg kao početna doza; zatim 550 mg nakon 8 sati, a potom 275 mg svakih 8 sati do završetka napada.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost BOLEXA Forte u djece mlađe od 2 godine nisu potvrđene.

Pedijatrijska doza zasniva se na shemi koja odgovara istim indikacijama kao u odraslih u smislu veličine i raspodjele lijeka, ali je kvantitativni standard potrebno prilagoditi na sljedeći način: 10 mg/kg/dan.

Općenito, naproksen natrij neće se davati djeci mlađoj od 6 godina. Međutim, u juvenilnom reumatoidnom artritisu, klinički podaci pokazuju da je naproksen, aktivni plazmatski metabolit naproksen natrija, djelotvoran već od uzrasta od 2 godine.

Starije osobe

U starijih osoba (iznad 65 godina), doza treba biti prepolovljena.

Način primjene

Neželjena djelovanja mogu se svesti na najmanju moguću mjeru primjenom lijeka u najkraćem mogućem vremenskom periodu potrebnom za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4.).

Zbog brze apsorpcije natrijeve soli naproksena, BOLEX Forte se preporučuje u tretmanu akutnog bola kada je potrebno ostvariti brzo ublažavanje bolnog sindroma. U pacijenata koji primjenjuju naproksen natrij, olakšanje bola započinje unutar perioda od 30 minuta.

BOLEX Forte se primjenjuje oralno, na prazan želudac ili uz obrok i/ili antacide.

Doziranje je potrebno reducirati u pacijenata s bubrežnim ili jetrenim zatajenjem, ili u starijih osoba. S obzirom da je uočena akumulacija metabolita naproksena u pacijenata s početnim klirensom kreatinina ispod 30 ml/min, primjena BOLEXA Forte u ovakvih pacijenata se ne preporučuje.

4.3. Kontraindikacije

Osobe koje su bile preosjetljive na naproksen ili naproksen natrij, kao i osobe koje su u toku primjene acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAID-ova imale alergijsku reakciju poput urtikarije, rinitisa, napada astme ili nazalnih polipa, trebale bi izbjegavati naproksen, budući da ovakve reakcije mogu imati fatalan ishod. Teške anafilaktičke reakcije na naproksen zabilježene su u takvih pacijenata.

Također, primjenu lijeka treba izbjeći u pacijenata koji imaju:

- Preosjetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci u sadržaju lijeka;
- Početni klirens kreatinina <30 ml/min;
- Perforaciju ili gastrointestinalno krvarenje, ili historiju navedenoga u povezanosti s prethodnom terapijom s NSAID-ovima;
- Ulceraciju ili gastroduodenalnu hemoragiju, ili historiju navedenoga (najmanje dvije dokazane epizode krvarenja ili ulceracija);
- Kongestivni ili atrofični gastritis;
- Teško srčano zatajenje.

BOLEX Forte je kontraindiciran u djece mlađe od 2 godine budući da sigurnost lijeka nije utvrđena u toj dobnoj grupi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Potrebno je izbjeći primjenu naproksena s NSAIL-ovima, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Pojava neželjenih djelovanja lijeka može se svesti na najmanju moguću mjeru primjenom najmanje djelotvorne doze u najkraćem mogućem vremenskom periodu potrebnom za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.2., te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike navedene ispod).

Gastrointestinalna ulceracija, krvarenje i perforacija

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija, koji mogu biti fatalni, prijavljeni su uz sve NSAIL-ove uključujući i naproksen, u bilo kojem periodu liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili historije ozbiljnih gastrointestinalnih događaja. Do sada, studije nisu identificirale podgrupu pacijenata bez rizika od razvoja gastroduodenalnog ulkusa ili krvarenja.

U starijih osoba povećana je učestalost neželjenih reakcija na NSAIL-ove, naročito gastrointestinalnih perforacija i krvarenja koji mogu biti fatalni. U odnosu na druge, pacijenti s mentalnom retardacijom skloniji su nastanku ulceracija i krvarenja. Većina fatalnih gastrointestinalnih događaja povezanih s primjenom NSAIL-ova javljala se u ovoj populaciji pacijenata. Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije viši je uz veće doze NSAIL-ova u pacijenata s historijom ulkusa, posebno ulkusa s komplikacijama poput krvarenja ili perforacija (vidjeti dio 4.3.), te u starijih. Ovi pacijenti trebaju započeti liječenje s najnižom dostupnom dozom. U ovakvih pacijenata potrebno je razmotriti liječenje u kombinaciji sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe), a isto tako i u pacijenata kojima je istovremeno potrebna niska doza acetilsalicilne kiseline ili drugi lijekovi koji mogu povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti tekst ispod i dio 4.5.).

NSAIL-ove treba oprezno primjenjivati u pacijenata s historijom upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), jer se njihovo stanje može pogoršati (vidjeti dio 4.8.). Pacijenti s historijom gastrointestinalne toksičnosti, naročito stariji, trebaju prijaviti sve neuobičajene abdominalne simptome (posebno gastrointestinalno krvarenje), a naročito u početnom stadiju liječenja. Kada se u pacijenata koji primjenjuju BOLEX Forte pojave perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, liječenje treba prekinuti.

U pacijenata s historijom gastrointestinalne bolesti, BOLEX Forte treba primjenjivati pod pažljivim nadzorom. Otvorene studije u pacijenata s reumatoidnim artritisom koji su imali značajnu gastrointestinalnu disfunkciju i/ili intoleranciju u odnosu na druge često primjenjivane NSAIL-ove, pokazale su da se naproksen općenito dobro podnosi.

Kao i uz ostale NSAIL-ove, učestalost i ozbiljnost gastrointestinalnih komplikacija mogu se povećati ako se povećavaju doza i trajanje liječenja BOLEXOM Forte.

Preporučuje se oprez u pacijenata koji istovremeno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, poput kortikosteroida, antikoagulanasa kao što je varfarin, selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina ili antitrombotičnih lijekova kao što je acetilsalicilna kiselina (vidjeti dio 4.5.).

Mjere opreza u starijih pacijenata

U starijih osoba povećana je učestalost neželjenih reakcija na NSAIL-ove, posebno perforacija i gastrointestinalnog krvarenja, koji mogu biti fatalni. U osoba starije dobi smanjen je klirens lijeka. Preporučuje se primjena nižeg raspona doza (vidjeti dio 4.2.).

Kožne reakcije

U povezanosti s primjenom NSAIL-ova vrlo rijetko su prijavljivane ozbiljne kožne reakcije, neke i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i Lyellov sindrom (vidjeti dio 4.8.). Pacijenti su čini se izloženi većem riziku od ovih reakcija na početku liječenja, jer su se u većini slučajeva ovakve reakcije javljale unutar prvog mjeseca od početka terapije. Primjenu BOLEXA Forte treba obustaviti na prvu pojavu kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije

U osjetljivih osoba mogu se javiti reakcije preosjetljivosti. Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije mogu se javiti u pacijenata sa ili bez historije preosjetljivosti ili onda kada su izloženi aspirinu, drugim NSAIL-ovima ili lijekovima koji sadrže naproksen. Ove reakcije također se mogu javiti i u osoba s historijom angioedema, bronhospazma (npr. astma), rinitisa i nazalnih polipa. Anafilaktoidne reakcije, poput anafilaksije, mogu imati fatalni ishod.

Bronhospazam može biti potaknut u pacijenata koji pate od bronhalne astme, alergijske bolesti ili osjetljivosti na aspirin, ili iste imaju u historiji bolesti.

Efekti na bubrege

U povezanosti s primjenom naproksena bilo je izvještaja o pojavi oslabljene funkcije bubrega, bubrežnog zatajenja, akutnog intersticijalnog nefritisa, hematurije, proteinurije, renalne papilarne nekroze i povremeno nefrotskog sindroma.

Kao i druge NSAIL-ove, BOLEX Forte treba primjenjivati s oprezom u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega ili s historijom bubrežne bolesti, s obzirom na činjenicu da je naproksen inhibitor sinteze prostaglandina. Opres je potreban u pacijenata sa stanjima koja dovode do smanjenja volumena krvi i/ili renalne perfuzije, zbog renalnih prostaglandina koji imaju pozitivnu ulogu u održavanju renalne perfuzije. U ovih pacijenata, primjena BOLEXA Forte ili drugih NSAIL-ova može uzrokovati doznno-ovisno smanjenje renalnih prostaglandina, što može ubrzati renalnu dekompenzaciju ili insuficijenciju. Pacijenti s najvećim rizikom su oni koji imaju oslabljenu funkciju bubrega, hipovolemiju, srčano zatajenje, jetrenu disfunkciju, depleciju soli, primaju diuretike, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II ili su starije osobe. Nakon prekida liječenja BOLEXOM Forte obično slijedi ponovno uspostavljanje stanja prije liječenja. BOLEX Forte treba primjenjivati s posebnim oprezom u ovakvih pacijenata. Savjetuje se praćenje serumskog kreatinina i/ili klirensa kreatinina, a pacijenti trebaju biti pravilno hidrirani. U ovih pacijenata, potrebno je razmotriti smanjenje dnevne doze kako bi se izbjegla mogućnost prekomjerne akumulacije metabolita naproksena.

Naproksen se ne preporučuje u pacijenata s početnim klirensom kreatinina <30 ml/min zbog akumulacije metabolita naproksena koja je uočena u ovih pacijenata.

Hemodijaliza ne smanjuje koncentraciju naproksena u plazmi zbog visokog stepena vezivanja za proteine.

Efekti na jetru

Kao i uz druge NSAIL-ove, može doći do povećanja vrijednosti u rezultatima jednog ili više jetrenih funkcionalnih testova. Nepravilnosti u radu jetre vjerovatnije su posljedica preosjetljivosti nego direktne toksičnosti. Teške reakcije jetre, koje uključuju žuticu i hepatitis (u nekim je slučajevima hepatitis bio fatalan), zabilježene su uz ovaj lijek kao i uz ostale NSAIL-ove. Prijavljena je i unakrsna (križna) reaktivnost.

Hematologija

Naproksen smanjuje agregaciju trombocita i produžava vrijeme krvarenja. Ove efekte treba imati na umu kada se određuje vrijeme krvarenja. Pacijenti s poremećajima koagulacije ili oni koji primaju terapiju koja interferira s hemostazom, trebaju biti pažljivo praćeni ako primjenjuju BOLEX Forte. Pacijenti s visokim rizikom od krvarenja ili oni koji se liječe antikoagulansima (npr. s derivatima dikumarola), mogu imati povećan rizik od krvarenja ako istovremeno primjenjuju BOLEX Forte.

Antipiretički efekti

Antipiretička i antiinflamatorna (prutuupalna) djelovanja naproksena mogu smanjiti vrućicu i upalu, te tako umanjiti njihovu korist kao dijagnostičkih znakova.

Steroidi

Ako se doza steroida smanjuje ili se ukida tokom liječenja, to treba učiniti postepeno, a pacijente treba pažljivo pratiti na pojavu neželjenih djelovanja, što uključuje i adrenalnu insuficijenciju i egzacerbaciju simptoma artritisa.

Efekti na oči

Studije nisu pokazale promjene na očima koje bi se mogle pripisati primjeni naproksena. U rijetkim slučajevima zabilježena su neželjena djelovanja na oči, uključujući i papilitis, retrobulbarni optički neuritis i papilarni edem, u osoba koje su primjenjivale NSAID-ove, uključujući i naproksen, iako se uzročno-posljedična veza ne može odrediti. Shodno tome, pacijenti u kojih se jave poremećaji oka tokom liječenja BOLEXOM Forte, trebaju se podvrgnuti oftalmološkom pregledu.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 2,18 mmol (ili 50,16 mg) natrija po jednoj film tableti. O tome treba voditi računa u pacijenata s ograničenim unosom natrija.

Retencija tečnosti/natrija u kardiovaskularnim stanjima i periferni edem

Iako u metaboličkim studijama nije zabilježeno zadržavanje natrija, postoji mogućnost da se u pacijenata s upitnom ili smanjenom srčanom funkcijom, javi povećan rizik od ovoga tokom primjene naproksena. Oprez je potreban u pacijenata s historijom hipertenzije i/ili srčanog zatajenja, budući da su retencija tečnosti i edemi prijavljeni u povezanosti s liječenjem NSAID-ovima.

U nekih pacijenata koji primjenjuju naproksen ili druge NSAID-ove, opažen je periferni edem.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Odgovarajuće praćenje i preporuke potrebni su u pacijenata s historijom hipertenzije i/ili srčanog zatajenja, s obzirom da su zabilježeni slučajevi zadržavanja tečnosti i edema u povezanosti s liječenjem NSAID-ovima.

Klinička istraživanja i epidemiološki podaci upućuju na to da primjena koksiba i nekih NSAID-ova (naročito pri visokim dozama i kod dugotrajne terapije) može biti povezana s malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili cerebrovaskularni incident). Iako podaci sugeriraju da primjena naproksena (1.000 mg na dan) može biti povezana s manjim rizikom, rizik se ne može u potpunosti isključiti.

Pacijente u kojih hipertenzija nije pod kontrolom, pacijente s kongestivnim srčanim zatajenjem, ishemičnom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili s historijom cerebrovaskularnih incidenata, trebalo bi liječiti s naproksenom isključivo nakon pažljivog razmatranja. Slično tome, treba obratiti pažnju na svako započinjanje dugotrajnog liječenja u pacijenata s faktorima rizika od kardiovaskularnih patoloških stanja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes ili pušenje).

Kombinacija s drugim lijekovima NSAID-ovima

Ne preporučuje se kombinacija BOLEXA Forte i drugih NSAID-ova, zbog kumulativnih rizika od izazivanja ozbiljnih neželjenih djelovanja povezanih s NSAID-ovima.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neki antacidi aktiviraju apsorpciju naproksena (natrij bikarbonat, aluminij hidroksid s magnezijem); drugi je smanjuju blago (magnezij karbonat) ili nešto izraženije (magnezij oksid i aluminij hidroksid). U cjelini, ovi fenomeni nisu klinički značajni.

Istovremena primjena holestiramina može odgoditi apsorpciju naproksena, ali nema uticaj na stepen apsorpcije.

Istovremeno uzimanje hrane može odgoditi apsorpciju naproksena, ali nema uticaj na stepen apsorpcije.

Istovremena primjena naproksena s drugim NSAID-ovima, uključujući i salicilate i pirazole, povećava rizik od gastrointestinalnog oštećenja i treba je izbjegavati.

Acetilsalicilatna kiselina

Klinički farmakodinamički podaci ukazuju da istovremena primjena acetilsalicilatne kiseline s naproksenom uzastupno više od jednog dana može inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na aktivnost trombocita, te se ta inhibicija može zadržati nekoliko dana nakon prestanka liječenja naproksenom. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Naproksen se snažno vezuje za plazmatske albumine, pa postoji teoretska mogućnost interakcija s drugim lijekovima koji se vežu za albumine, kao što su kumarinski antikoagulansi, derivati sulfonilureje, hidantoini, drugi NSAID-ovi i aspirin. Pacijente koji istovremeno primaju naproksen i

hidantoin, sulfonamid ili derivat sulfonilureje, potrebno je pratiti da bi se po potrebi mogla prilagoditi doza.

Iako nisu primijećene značajne interakcije u kliničkim studijama s naproksenom i kumarinskim antikoagulanima, NSAIL-ovi mogu povećati efekte antikoagulanasa poput varfarina. Naproksen smanjuje agregaciju trombocita i produžava vrijeme krvarenja. Ovaj efekt treba razmotriti kada se određuje vrijeme krvarenja.

Antiagregacijski efekt NSAIL-ova i produženje vremena krvarenja, kao dodaci efektima antikoagulanasa i tiklopidina, povećavaju rizik od hemoragije, posebno u slučajevima oštećenja sluznice digestivnog trakta. Protrombinsko vrijeme treba redovno pratiti.

Savjetuje se oprez kada se probenecid primjenjuje istovremeno s naproksenom, budući da je zabilježeno povećanje plazmatskih koncentracija i poluživota naproksena.

Oprez se savjetuje kada se istovremeno primjenjuje metotreksat budući da može doći do povećanja njegove toksičnosti, jer naproksen i drugi lijekovi koji inhibiraju sintezu prostaglandina smanjuju klirens metotreksata.

Naproksen može smanjiti antihipertenzivno djelovanje inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) i antagonista receptora angiotenzina II. Istovremena primjena NSAIL-ova i ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II može povećati rizik od renalne disfunkcije, posebno u pacijenata s već oslabljenom renalnom funkcijom.

Ponekad je bila zabilježena određena inhibicija djelovanja diuretika Henleove petlje poput furosemina, ili diuretika koji djeluju u renalnom distalnom tubulu poput spironolaktona.

Može se javiti umjereno smanjenje antihipertenzivne efikasnosti beta-blokatora. Kontrola krvnog pritiska će isključiti ovu interakciju.

In vitro istraživanja pokazala su interferenciju s metabolizmom zidovudina, što rezultira povećanim koncentracijama zidovudina u plazmi. Kao rezultat ovoga potrebno je razmotriti mogućnost smanjenja doza zidovudina.

Zabilježena je inhibicija renalnog klirensa litija, koja je dovela do povećanja koncentracija litija u plazmi.

Preporučuje se privremeni prekid primjene naproksena 48 sati prije ispitivanja funkcije nadbubrežne žlijezde, budući da naproksen može interferirati s nekim testovima na 17-ketosteroide. Slično ovome, naproksen može interferirati s nekim urinarnim testovima na 5-hidroksi indol octenu (acetatnu) kiselinu (5-HIAA).

Istovremena primjena s kortikosteroidima povećava rizik od gastrointestinalnih lezija povezanih s primjenom NSAIL-ova.

Nefrotoksičnost ciklosporina je povećana.

NSAIL-ovi mogu potisnuti kardioprotektivne efekte acetilsalicilne kiseline.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja povećan je (vidjeti dio 4.4.) kada se antitrombocitni lijekovi i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina kombiniraju s NSAIL-ovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Kao i svi inhibitori ciklooksigenaze/sinteze prostaglandina, naproksen može smanjiti plodnost i ne preporučuje se ženama koje pokušavaju zatrudniti. U žena koje imaju poteškoće sa začećem ili koje su u toku ispitivanja uzroka neplodnosti, primjenu naproksena potrebno je razmotriti.

Trudnoća

Kao i drugi lijekovi ovog tipa, naproksen prouzrokuje kašnjenje pri rađanju (koćenju) u životinja, a također utiče i na fetalni kardiovaskularni sistem (zatvoreni *ductus arteriosus*) u ljudi. Stoga, naproksen ne treba primjenjivati tokom trudnoće, ako to nije neophodno.

Trudovi i porođaj

Lijekovi koji sadrže naproksen ne preporučuju se kod trudova i porođaja, jer zbog inhibitornog djelovanja na sintezu prostaglandina naproksen može nepovoljno uticati na fetalnu cirkulaciju i inhibirati kontrakcije uterusa, čime se povećava rizik od uterinog krvarenja.

Dojenje

Anion naproksena pronađen je u mlijeku dojilja u koncentraciji od približno 1% plazmatske koncentracije. Zbog mogućih neželjenih djelovanja lijekova koji inhibiraju prostaglandine na novorođenče, primjena naproksena u dojilja se ne preporučuje.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

U nekih pacijenata tokom primjene naproksena mogu se javiti somnolencija, omaglica, vrtoglavica, nesanica ili depresija. Ako pacijenti osjete/iskuse ovakva ili slična neželjena djelovanja, trebaju biti oprezni prilikom obavljanja aktivnosti koje zahtijevaju budnost.

4.8. Neželjena djelovanja

Sljedeća neželjena djelovanja naproksena najčešće su prijavljivana:

Gastrointestinalni poremećaji: abdominalni bol, konstipacija, dijareja, dispepsija, žgaravica, mučnina.

Poremećaji nervnog sistema: omaglica, somnolencija, glavobolja, nesvjestica.

Poremećaji oka: smetnje vida.

Poremećaji uha i labirinta: smetnje sluha, tinitus, vertigo.

Poremećaji srca: palpitacije.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: dispnea.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: modrice, svrbež (pruritus), purpura, kožne erupcije, znojenje.

Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene: edem, osjećaj žeđi.

Sljedeća neželjena djelovanja također su prijavljivana:

Gastrointestinalni poremećaji: ulceracije, gastrointestinalno krvarenje i/ili perforacija (ponekad s fatalnim ishodom, posebno u starijih osoba), opstrukcija gornjeg i donjeg dijela gastrointestinalnog trakta, upala (vidjeti dio 4.4), ezofagitis, gastritis, pankreatitis, stomatitis, pogoršanje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, povraćanje, flatulencija, melena, hematemeza.

Infekcije i infestacije: aseptični meningitis.

Poremećaji krvi i limfnog sistema: agranulocitoza, medularna aplazija, eozinofilija, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sistema: anafilaktoidne reakcije.

Poremećaji metabolizma i prehrane: hiperkalijemija.

Psihijatrijski poremećaji: depresija, noćne more, nesanica.

Poremećaji nervnog sistema: retrobulbarni optički neuritis, konvulzije, kognitivne smetnje, nemogućnost koncentracije.

Poremećaji oka: kornealni opacitet, papilitis i papilarni edem.

Poremećaji uha i labirinta: slabljenje sluha.

Poremećaji srca: zabilježeno je srčano zatajenje u povezanosti s NSAIL-ovima, kongestivno srčano zatajenje.

Vaskularni poremećaji: vaskulitis. Zabilježeni su edem, hipertenzija i srčano zatajenje u povezanosti s primjenom NSAIL-ova.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: plućni edem, astma, eozinofilna pneumonija.

Hepatobilijarni poremećaji: hepatitis (neki slučajevi hepatitisa bili su fatalni), žutica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: alopecija, epidermalna nekroliza, vrlo rijetko Lyellov sindrom, multififormni eritem, bulozne reakcije uključujući i Stevens-Johnsonov sindrom, nodozni eritem, erupcija povezana s lijekom, *lichen planus*, pustulozna reakcija, kožni osip, sistemski lupus eritematosus (SLE), urtikarija, reakcije fotosenzitivnosti, uključujući i rijetke slučajeve koji liče na kasnu kožnu porfiriju (pseudoporfiriju) ili buloznu epidermolizu (oblik *simplex*) i Quinckeov edem. Ako dođe do osjetljivosti kože, pojave plikova ili drugih simptoma koji upućuju na pseudoporfiriju, liječenje treba prekinuti, a pacijenta treba pratiti.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: mišićni bol, mišićna slabost.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema: hematurija, intersticijalni nefritis, nefrotski sindrom, bolest bubrega, zatajenje bubrega, bubrežna papilarna nekroza.

Poremećaji reproduktivnih organa i dojki: neplodnost.

Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene: pireksija (zimica i vrućica), malaksalost.

Laboratorijska ispitivanja: abnormalnosti u jetrenim funkcionalnim testovima, povećanje kreatinina u serumu.

Klinička istraživanja i epidemiološki podaci upućuju na to da primjena nekih NSAIL-ova, naročito pri visokim dozama i kod dugotrajne terapije, može biti povezana s malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili cerebrovaskularni incident) (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba.

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi

Značajno predoziranje naproksenom može karakterizirati omaglica, somnolencija, bol u epigastriju, nelagoda u abdomenu, indigestija, mučnina, prolazna disfunkcija jetre, hipoprotrombinemija, renalna disfunkcija, metabolička acidoza, apnea, dezorijentacija ili povraćanje. U nekoliko pacijenata javile su se konvulzije, ali nije jasno da li je to bilo povezano s naproksenom ili ne.

Može doći i do gastrointestinalnog krvarenja. Hipertenzija, akutno zatajenje bubrega, respiratorna depresija i koma, mogu se javiti nakon ingestije NSAIL-ova, ali je to rijetko.

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su uz terapijsku primjenu NSAIL-ova, a mogu se javiti i nakon predoziranja.

Liječenje

Nakon predoziranja NSAIL-ovima, pacijenti trebaju biti podvrgnuti simptomatskom liječenju i suportivnim mjerama. Nema specifičnih antidota. Sprečavanje dalje apsorpcije (npr. aktivni uglj) može biti indicirano unutar perioda od 4 sata od ingestije u pacijenata primljenih s prisutnim simptomima ili nakon velikog predoziranja. Forsirana diureza, alkalizacija urina, hemodijaliza ili hemoperfuzija ne mogu biti od velike koristi zbog visokog stepena vezivanja lijeka za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa:

Natrijeva so naproksena ili (+) - (metoksi-6-naftil-2) 2-propionska kiselina je nesteroidni antiinflamatorni (protuupalni) lijek. Također je i antipiretik i analgetik. Pripada grupi derivata propionske kiseline (arilpropionski derivat).

ATC kod: M01AE02

Naproxen inhibira ciklooksigenazu, enzim koji pretvara arahidonsku kiselinu u određene prostaglandine, supstance koje su uključene u upalni proces, bol i pirogenezu.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Gastrointestinalna apsorpcija je brza. Aktivni nivo u plazmi ostvaruje se nakon 20 minuta, maksimalna vršna koncentracija postiže se tokom prvog sata.

Brzina apsorpcije smanjena je pri istovremenom unosu hrane.

Također, može biti malo promijenjena djelovanjem nekih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

Poluvrijeme eliminacije naproksena kreće se između 12 i 15 sati.

Unutar terapijskog polja, serumski nivoi ovise o primijenjenim dozama i proporcionalni su.

Kod uobičajenog doziranja, naproxen natrij veže se više od 99% za proteine plazme.

Dobro prolazi u tkiva; posebno se dugo zadržava u sinovijama.

Situacija je slična i na nivou inflamatornih eksudata.

U osnovi, metabolizam se odvija u jetri (konjugacija i/ili oksidacija).

Ekskrecija je gotovo isključivo renalna (97% do 99%) u konjugiranom, oksidiranom ili slobodnom obliku (10%).

Oksidirani proizvod ima zanemarivu bioaktivnost.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Podaci nisu navedeni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Sastav jezgre:

- Mikrokristalna celuloza PH 101
- Mikrokristalna celuloza PH 102
- Povidon
- Talk
- Magnezij stearat

Sastav film obloge:

- OPADRY II Pink (85G34757)

OPADRY II Pink (85G34757) sadrži: polivinil alkohol djelimično hidroliziran (E1203), titan dioksid (E171), talk (E533b), makrogol 3350 (E1521), lecitin (soja) (E322), željezni oksid crveni (E172), željezni oksid žuti (E172) i željezni oksid crni (172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

BOLEX forte, 10 film tableta

Blister pakovanje od termoformirajuće PVC folije (250 µm; transparentna) i aluminijske folije sa sadržajem 10 film tableta (1 blister u kutiji).

BOLEX forte, 20 film tableta

Blistar pakovanje od termoformirajuće PVC folije (250 µm; transparentna) i aluminijske folije sa sadržajem 20 film tableta (2 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bolex Forte, 10 x 550 mg, film tablete: 04-07.3-2-8561/22 od 07.03.2024. godine

Bolex Forte, 20 x 550 mg, film tablete: 04-07.3-2-8560/22 od 07.03.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

07.03.2024. godine