

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Napritum, 250 mg, tabletki

Napritum, 500 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 250 mg naproksenu.

Każda tabletką zawiera 500 mg naproksenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletką Napritum, 250 mg zawiera 60,83 mg laktozy (laktozy jednowodnej).

Każda tabletką Napritum, 500 mg zawiera 121,66 mg laktozy (laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Napritum, 250 mg, tabletki:

Żółte, nakrapiane, obustronnie wypukłe, okrągłe (o średnicy 10,5 mm), niepowlekane tabletki o ściętych krawędziach z wytłoczeniem „T” i „18” po obu stronach linii podziału i po jednej stronie tabletki oraz gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Napritum, 500 mg, tabletki:

Żółte, nakrapiane, obustronnie wypukłe, w kształcie kapsułki, niepowlekane tabletki z wytłoczeniem „T” i „20” po obu stronach linii podziału i po jednej stronie tabletki oraz gładkie po drugiej stronie.

Rozmiar tabletki 18,5 mm x 8 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia kości i stawów (choroba zwyrodnieniowa stawów), zesztywniającego zapalenia kręgosłupa, ostrej dny moczanowej, ostrych zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i bolesnego miesiączkowania.

Dzieci:

Leczenie młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4.).

Dorośli

Reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, zeszywniające zapalenie kręgosłupa

Od 500 mg do 1 g w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin lub w dawce pojedynczej.

Zaleca się zastosowanie dawki nasycającej 750 mg lub 1 g na dobę w stanach ostrych:

- a. U pacjentów, u których występuje silny ból w nocy i (lub) sztywność poranna.
- b. U pacjentów, którzy zmieniają leczenie z dużych dawek innego leku przeciwreumatycznego na naproksen.
- c. U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, u których ból jest objawem dominującym choroby.

Ostra dna moczanowa

Dawka początkowa wynosi 750 mg, następnie 500 mg po 8 godzinach, potem 250 mg co 8 godzin aż do ustąpienia napadu.

Ostre zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i bolesne miesiączkowanie

Dawka początkowa wynosi 500 mg jednorazowo, następnie 250 mg co 6 do 8 godzin, zależnie od potrzeb, z maksymalną dawką dobową wynoszącą 1250 mg po pierwszym dniu podawania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększone stężenie wolnej frakcji naproksenu, mimo iż jego całkowite stężenie w osoczu nie zmienia się. Nie jest znane znaczenie tego faktu dla dawkowania naproksenu. Tak jak w przypadku innych leków stosowanych u pacjentów w podeszłym wieku, rozsądnym wydaje się stosowanie jak najmniejszych skutecznych dawek przez możliwie jak najkrótszy okres czasu, ponieważ pacjenci w podeszłym wieku są bardziej podatni na występowanie działań niepożądanych. Pacjentów z tej grupy należy okresowo monitorować w kierunku wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego podczas leczenia lekami z grupy NLPZ. Informacje na temat zmniejszonej eliminacji naproksenu u osób w podeszłym wieku znajdują się w punkcie 4.4.

Dzieci i młodzież (w wieku powyżej 5 lat, o wadze powyżej 25 kg)

W młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniu stawów:

10 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych co 12 godzin.

Naproksen nie jest zalecany do stosowania w żadnym innym wskazaniu u dzieci w wieku poniżej 16 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Zaleca się stosowanie najmniejszej dawki skutecznej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Naproksen jest przeciwwskazany u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 mL/min, ponieważ obserwowano kumulację metabolitów naproksenu u pacjentów w ciężką niewydolnością nerek lub pacjentów poddawanych dializie (patrz punkt 4.3).

Leczenie należy poddawać ocenie w regularnych odstępach czasu i przerwać, jeżeli nie będą obserwowane żadne korzyści z leczenia lub wystąpią objawy nietolerancji.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Należy przyjmować w czasie jedzenia lub po jedzeniu.

4.3 Przeciwwskazania

Czynna lub w wywiadzie, choroba wrzodowa lub czynne krwawienie z żołądka i (lub) dwunastnicy (dwa lub więcej wyraźnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia). Krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie lub perforacja związane z uprzednim leczeniem NLPZ.

Nadwrażliwość na naproksen, naproksen sodowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Ze względu na ryzyko wystąpienia krzyżowych reakcji alergicznych naproksen nie powinien być podawany pacjentom, u których w wywiadzie po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych wystąpiły objawy astmy, zapalenie błony śluzowej nosa, polipy nosa lub pokrzywka. Reakcje te mogą potencjalnie doprowadzić do śmierci. U takich pacjentów donoszono o występowaniu ciężkich reakcji anafilaktycznych po podaniu naproksenu.

- Ciężka niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min).
- Ciężka niewydolność serca.
- Ciężka niewydolność wątroby.

Naproksen jest przeciwwskazany w ostatnim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie produktu w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2. oraz poniżej: Wpływ na układ pokarmowy i układ krążenia). Naproksen powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarską u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego oraz zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie, podobnie jak inne leki z grupy NLPZ stosowane długotrwale.

Należy uwzględnić ryzyko wystąpienia skurczu oskrzeli u pacjentów z czynną lub występującą w wywiadzie astmą oskrzelową lub chorobą alergiczną lub nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy. Tak, jak w przypadku innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych może występować zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. Zaburzenia ze strony wątroby są częściej wynikiem reakcji nadwrażliwości, niż bezpośrednim objawem toksyczności. Ostre reakcje wątrobowe, w tym żółtaczkę lub zapalenie wątroby (niektóre przypadki zapalenia mogą być śmiertelne) obserwowano po zastosowaniu tego produktu leczniczego, podobnie jak po zastosowaniu innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Odnotowano przypadki reakcji krzyżowych.

Uogólniony toczень rumieniowaty lub mieszana choroba tkanki łącznej
U pacjentów, u których występuje uogólniony toczень rumieniowaty lub mieszana choroba tkanki łącznej może wystąpić zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8).

Naproksen zmniejsza agregację płytek krwi i wydłuża czas krwawienia. Pacjenci stosujący leki przeciwzakrzepowe powinni być uważnie obserwowani podczas stosowania naproksenu.

U pacjentów stosujących pochodne kumaryny lub heparyny jednocześnie z naproksemem występuje zwiększone ryzyko krwawień. W takim przypadku należy uważnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. W żadnym przypadku nie jest zalecane jednoczesne stosowanie naproksenu i dużych dawek heparyny (lub jej pochodnych).

Ciężkie działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą wystąpić u pacjentów stosujących produkty hamujące syntezę prostaglandyny. Ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia wzrasta wraz z czasem trwania leczenia i dawką naproksenu. Ryzyko to nie jest ograniczone do szczególnej populacji pacjentów, jednak u pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych istnieje większe ryzyko wystąpienia owrzodzenia żołądka i jelit lub krwawienia niż u innych pacjentów. Najwięcej przypadków śmiertelnych po zastosowaniu produktów hamujących syntezę prostaglandyn, było w tej grupie pacjentów i dotyczyło układu pokarmowego.

Reakcje anafilaktyczne (anafilaktoidalne)

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić u pacjentów wykazujących szczególną skłonność do takich reakcji. Po podaniu naproksenu mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne (anafilaktoidalne) u pacjentów, u których po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ, lub produktów zawierających naproksen, w wywiadzie obserwowano lub nie obserwowano reakcji nadwrażliwości.

Mogą one również wystąpić u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym, reakcjami bronchospastycznymi (np. astma), zapaleniem błony śluzowej nosa i polipów nosa w wywiadzie. Reakcje nadwrażliwości, takie jak anafilaksja, mogą zagrażać życiu pacjenta.

U kilku pacjentów odnotowano łagodny obrzęk obwodowy.

W badaniach metabolicznych nie zaobserwowano retencji sodu, ale nie można wykluczyć, że u niektórych pacjentów z (przypuszczalnie) nieprawidłową czynnością serca występuje większe ryzyko ujawnienia się tego działania niepożądanego.

Wpływ na nerki

Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczu, białkomoczu, martwicy brodawek nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu.

Należy zachować szczególną ostrożność podając naproksen pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza jeśli dotyczy długotrwałego leczenia. Należy także zapewnić takim pacjentom odpowiednią diurezę.

W przypadku zmniejszonego przepływu nerkowego, zaleca się monitorowanie czynności nerek, przed i w trakcie leczenia naproksemem. Ciężka niewydolność nerek jest przeciwwskazaniem do zastosowania produktu, patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”.

Niewydolność nerek związana ze zmniejszeniem syntezy prostaglandyn

Stosowanie leków z grupy NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie syntezy prostaglandyn i przyspieszać wystąpienie niewydolności nerek. Do pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka należą: pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności serca, zaburzeniami czynności wątroby, pacjenci przyjmujący leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny-II oraz pacjenci w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Szczególną ostrożność należy zachować również w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku, kiedy duże dawki naproksenu są podawane pacjentom w podeszłym wieku, ponieważ istnieją doniesienia, że u tych pacjentów występuje zwiększone stężenie wolnej frakcji naproksenu. Stosowanie naproksenu nie jest bezpieczne u pacjentów z marskością wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego i zaburzeń czynności nerek.

Naproksen wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, dlatego może maskować objawy gorączki i stanu zapalnego.

Zaburzenia widzenia

U niektórych pacjentów przyjmujących leki z grupy NLPZ, w tym naproksen, rzadko obserwowano zaburzenia oka w tym zapalenie brodawek, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”), chociaż nie ustalono związku przyczynowego. Pacjenci, u których wystąpiły zaburzenia widzenia podczas leczenia naproksemem, powinni poddać się badaniu okulistycznemu.

Jeśli skóra zaczyna być delikatna, pojawiają się pęcherze lub inne objawy wskazujące na pseudoporfirię, leczenie musi zostać przerwane a pacjent powinien być uważnie obserwowany.

Jeśli kortykosteroid zastępuje się naproksemem, częściowo lub całkowicie, należy zastosować zwykle środki ostrożności takie jak te, które są brane pod uwagę podczas odstawienia leczenia kortykosteroidami.

Nie zaleca się stosowania naproksenu u pacjentów w wieku poniżej 5 lat i wadze poniżej 25 kg.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca należy odpowiednio monitorować i wydawać właściwe zalecenia, ponieważ zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (zwłaszcza w dużych dawkach i długotrwale) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (np. zawał serca lub udar). Z danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie naproksenu w małych dawkach (w dawce dobowej 1000 mg) wiąże się z niewielkim ryzykiem, jednak całkowicie ryzyka tego nie można wykluczyć.

W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych leczenie naproksemem należy stosować wyłącznie po jego starannym rozważeniu. Podobnie należy postępować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca i palenie tytoniu).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) niewydolnością serca w wywiadzie, ponieważ donoszono o zatrzymaniu płynów i obrzękach w związku z leczeniem NLPZ.

Jednoczesne stosowanie z innymi NLPZ

Należy unikać jednoczesnego stosowania naproksenu z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2). Ze względu na skumulowane ryzyko wywołania ciężkich działań niepożądanych związanych z NLPZ.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku podczas stosowania leków z grupy NLPZ częściej doświadczają działań niepożądanych, zwłaszcza krwawienia i perforacji w przewodzie pokarmowym, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.2).

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja

W każdym momencie leczenia lekami z grupy NLPZ odnotowano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacji, które mogą być śmiertelne, z objawami ostrzegawczymi lub bez, lub ciężkie działania niepożądane dotyczące żołądka i jelit w wywiadzie.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki leku z grupy NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub owrzodzeniem (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej możliwej dawki terapeutycznej. U tych pacjentów oraz u pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków zwiększających ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.5) należy rozważyć jednoczesne stosowanie leków osłonowych (np. mizoprostol, inhibitory pompy protonowej).

Pacjenci, u których występuje działanie toksyczne w obrębie przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie niepokojące objawy dotyczące przewodu pokarmowego (zwłaszcza krwawienie), szczególnie na początku leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub leki przeciwpłytkowe takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Jeśli u pacjenta otrzymującego naproksen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, produkt należy odstawić.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów z zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie (zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), ponieważ istniejąca choroba może ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Wpływ na skórę

Bardzo rzadko, u pacjentów leczonych lekami z grupy NLPZ odnotowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, niektórych śmiertelnych, w tym złuszczące zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia opisanych reakcji wydaje się być największe na początku leczenia, w większości przypadków objawy występowały w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Naproksen należy odstawić w przypadku wystąpienia wysypki skórnej, zmian chorobowych dotyczących błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Wpływ na płodność

Stosowanie naproksenu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajść w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania naproksenu.

Inne

W wyjątkowych przypadkach, ospa może powodować ciężkie powikłania w postaci zakażeń skóry i tkanek miękkich. Do dziś nie można wykluczyć możliwości, że NLPZ przyczyniają się do nasilenia tych zakażeń. Dlatego zaleca się unikanie stosowania naproksenu w przypadku ospy wietrznej.

Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych stosowanych w bólu głowy może nasilić istniejący ból głowy. Jeśli taka sytuacja wystąpi lub pacjent podejrzewa jej wystąpienie, powinien skonsultować się z lekarzem, a leczenie należy przerwać. U pacjentów, którzy często lub codziennie mają bóle głowy, pomimo (lub wskutek) regularnego stosowania leków na ból głowy, należy brać pod uwagę diagnozę występowania bólu głowy w wyniku nadużywania leków przeciwbólowych.

Produkt leczniczy Napritum zawiera laktozę jednowodną.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Napritum zawiera sól.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać równoczesnego stosowania naproksenu z lekami takimi jak:

Leki przeciwzakrzepowe

Nie należy stosować leków z grupy NLPZ z lekami przeciwzakrzepowymi jak: warfaryna i heparyna, z wyjątkiem stosowania u pacjentów objętych nadzorem medycznym, gdyż mogą one nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.4).

Metotreksat

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania naproksenu z metotreksatem z powodu możliwego nasilenia toksyczności metotreksatu, gdyż w badaniach na zwierzętach wykazano, że naproksen i inne leki z grupy NLPZ zmniejszają wydalanie kanalikowe metotreksatu.

Tykłopidyna

Leków z grupy NLPZ nie należy łączyć z tyklopidyną, ze względu na dodatkowe działanie trombocytów.

Leki z grupy NLPZ oraz aspiryna

Inne leki przeciwbólowe, w tym inhibitory cyklooksygenazy-2: Należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej NLPZ (w tym kwasu acetylosalicylowego), ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Mifepryston

Nie należy stosować leków z grupy NLPZ przed upływem 8 do 12 dni od podania mifeprystonu, gdyż mogą osłabiać jego działanie.

Leczenie skojarzone z naproksenem, mogące wymagać dostosowania dawki lub dokładnego monitorowania pacjenta:

Lit

Naproksen zmniejsza klirens nerkowy jonów litu. Może to spowodować wzrost stężenia litu w surowicy do 40%. Ze względu na bardzo niski indeks terapeutyczny litu, należy unikać jednoczesnego stosowania litu z lekami z grupy NLPZ, chyba że stężenie litu w surowicy będzie stale monitorowane, co umożliwi dostosowanie dawkowania do dawki litu.

Cyklosporyna

Tak jak w przypadku innych NLPZ należy zachować ostrożność w jednoczesnym stosowaniu z cyklosporyną ze względu na zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.

Probenecyd

Jednoczesne podanie z probenecydem zwiększa stężenie naproksenu w osoczu i wydłuża jego okres półtrwania.

Leki moczopędne oraz inne leki przeciwnadciśnieniowe

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania naproksenu z lekami moczopędnymi, ponieważ może to powodować zmniejszenie działania moczopędnego. Donoszono, że działanie natriuretyczne furosemidu było hamowane przez niektóre leki tej klasy. Leki moczopędne mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia działania nefrotoksycznego związanego ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.

Naproksen i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie leków przeciwnadciśnieniowych.

Inhibitory ACE oraz antagonisty receptora angiotensyny II

Jednoczesne stosowanie NLPZ z inhibitorami acetylocholinoesterazy (ACE) lub antagonistami receptora angiotensyny II może zwiększyć ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie (patrz punkt 4.4). Może to prowadzić do ostrej niewydolności nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego połączenie to należy podawać ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia, a następnie okresowo.

Takrolimus

Jednoczesne stosowanie NLPZ z takrolimusem może powodować nefrotoksyczność.

Klopidogrel

Badania wykazały, że klopidogrel zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, po podaniu naproxenu. Podobnie jak po podaniu wszystkich leków z grupy NLPZ.

Kortykosteroidy

Tak jak w przypadku wszystkich leków z grupy NLPZ, należy zachować ostrożność stosując leki z tej grupy z kortykosteroidami ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia.

Leki przeciwplatekcyjne oraz selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SRRI)

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4) podczas jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych z lekami przeciwplatekowymi oraz selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SRRI).

Hydantoina i jej pochodne, sulfonamidy lub sulfonilomocznik

Ze względu na duży stopień wiązania naproksenu z białkami osocza, należy monitorować pacjentów stosujących jednocześnie pochodne hydantoiny, leki przeciwzakrzepowe, inne NLPZ, kwas acetylosalicylowy lub sulfonamidy wiążące się w dużym stopniu z białkami osocza, czy nie występuje przedawkowanie tych leków. Pacjenci jednocześnie przyjmujący naproksen i hydantoinę, sulfonamidy lub sulfonilomocznik powinni być obserwowani w celu ewentualnego dostosowania dawki. Wprawdzie nie obserwowano interakcji między naproksem a lekami przeciwzakrzepowymi lub pochodnymi sulfonilomocznika, jednak należy zachować ostrożność z uwagi na interakcje między tymi lekami a innymi lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Sugeruje się, że należy przerwać stosowanie leku Napritum na 48 godzin przed badaniem czynności nadnerczy, gdyż może on wpływać na oznaczanie 17-ketosteroidów. Naproksen może także wpływać na oznaczanie kwasu 5-hydroksy-3-indoliloctowego w moczu.

Antybiotyki chinolonowe

Badania na zwierzętach wykazały, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększyć ryzyko drgawek związanych z antybiotykami chinolonowymi. Pacjenci przyjmujący leki z grupy chinolonów mogą być bardziej narażeni na wystąpienie drgawek.

Glikozydy nasercowe

Leki z grupy NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać współczynnik przesączania kłębuszkowego glikozydów nasercowych i zwiększać ich stężenie w osoczu.

Zydowudyna i ibuprofen

Istnieje zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej w przypadku stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych z zydowudyną. Potwierdzono zwiększone ryzyko wylewów podskórnych i dostawowych u pacjentów z hemofilią, zakażonych HIV w przypadku jednoczesnego stosowania zydowudyny i ibuprofenu.

Kwas acetylosalicylowy

Kliniczne dane farmakodynamiczne wskazują, że jednoczesne (w tym samym dniu) przyjmowanie naproksenu przez okres dłuższy niż jeden dzień, osłabia wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na aktywność płytek krwi, co może trwać do kilku dni po zaprzestaniu stosowania naproksenu. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.

Znaczenie kliniczne leczenia skojarzonego z naproksem nie zostało udokumentowane:

Równoczesne przyjmowanie naproksenu ze związkami neutralizującymi sok żołądkowy, cholestyraminą lub jedzeniem może opóźniać jego wchłanianie, ale nie zmniejsza stopnia jego wchłaniania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zahamowanie syntezy prostaglandyny może mieć niekorzystny wpływ na ciążę i (lub) rozwój zarodka i (lub) płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronień oraz wad wrodzonych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyny we wczesnej ciąży. Całkowite ryzyko wystąpienia wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Ryzyko spowodowane jest zwiększeniem dawki lub wydłużeniem

czasu trwania terapii. U zwierząt, stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyny wykazało zwiększoną utratę i śmiertelność zarodków i płodów, przed i po implantacji. Ponadto zwiększyła się ilość różnych wad wrodzonych włącznie z wadami sercowo-naczyniowymi u zwierząt, którym podano inhibitory syntezy prostaglandyny w okresie organogenezy. Od 20. tygodnia ciąży stosowanie naproksenu może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Dlatego, nie należy stosować naproksenu podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży z wyjątkiem przypadków koniecznych. Jeśli naproksen stosowany jest u kobiet planujących ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być najmniejsza a okres leczenia możliwie najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia po ekspozycji na naproksen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia należy zaprzestać stosowania naproksenu.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszelkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narazić płód na:

- szkodliwe działanie na płuca i serce (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

Matkę i noworodka pod koniec ciąży na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia jako skutek działania przeciwplatek, który może się pojawić nawet po małych dawkach produktu leczniczego;
- hamowanie skurczów macicy, które powoduje opóźniony lub przedłużony poród.

W konsekwencji naproksen jest przeciwwskazany do stosowania w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Naproksen wykryto w mleku kobiet karmiących piersią w stężeniu około 1% osocza. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych hamującym działaniem prostaglandyn u noworodków. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Napritum podczas karmienia piersią.

Płodność

Istnieją dowody że leki które hamują cyklooksygenazę i syntezę prostaglandyn mogą również powodować zaburzenia płodności u kobiet ze względu na wpływ na owulację. Objawy przemijają po zaprzestaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Naproksen może powodować senność, zawroty głowy, bezsenność, zmęczenie, zaburzenia widzenia lub depresję. W niektórych przypadkach może to mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane działania niepożądane mają charakter żołądkowo-jelitowy. Ciężkie reakcje, które mogą wystąpić, to krwawienie z przewodu pokarmowego, które niekiedy powoduje zgon, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4), zapalenie, owrzodzenie, perforacja i niedrożność górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, melena, krwimocz, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna (patrz punkt 4.4), zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie trzustki.

Podczas leczenia naproksem obserwowano następujące działania niepożądane i objawy, które nie prowadziły do przerwania leczenia oraz miały różne nasilenie i częstotści.

Częstość zdefiniowano następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg. MedDRA	Częstość działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Wybroczyny, zmniejszona zdolność do agregacji płytek krwi, przedłużony czas krwawienia		Zmniejszone stężenie hemoglobiny i (lub) hematokrytu, niedokrwistość aplastyczna lub hemolityczna, trombocytopenia, granulocytopenia, neutropenia, agranulocytoza, eozynofilia, leukopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne		Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Zmniejszony apetyt		
Zaburzenia psychiczne				Bezsenna, nerwowość, euforia, nietypowe sny, zmniejszona zdolność koncentracji, zaburzenia funkcji poznawczych, depresja o nasileniu łagodnym, omamy, dezorientacja		
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy, senność, uczucie pustki w głowie	Parestezje	Aseptyczne zapalenie mózgowych, obrzęk naczyń ruchowy, drgawki		
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	Niewyraźne widzenie	Zmętnienie rogówki, wewnątrzgałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, pozagałkowe zapalenie nerwu		

				wzrokowego, tarcza zastoinowa		
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia słuchu			
Zaburzenia serca			Kołatanie serca	Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, niewydolność serca.		
Zaburzenia naczyńiowe				Zapalenie naczyń.		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność		Obrzęk płuc, eozynofilowe zapalenie płuc, astma		
Zaburzenia żołądka i jelit		Zgaga, nudności, dyskomfort w okolicy nadbrzusza lub brzucha, zaparcia, wzdęcia	Wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzód trawienny, zapalenie żołądka (rzadko owrzodzenia), pragnienie, niestrawność, biegunka, smoliste stolce	Perforacja przewodu pokarmowego, dolegliwości bez wrzodu trawiennego, zapalenie jelita grubego, zapalenie przełyku, krwiste wymioty, zapalenie trzustki, uczucie suchości w jamie ustnej, podrażnienie gardła		Zapalenie żołądka, niedrożność, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Crohna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Wzrost aktywności aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia bilirubiny, żółtaczka, zapalenie wątroby, w tym kilka przypadków zakończonych zgonem		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wykwity skórne, świąd	Plamica	Łysienie, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, reakcje nadwrażliwości o niewielkim nasileniu, w tym porfiria skórna późna, reakcje typu porfiria skórna późna i pęcherzowe oddzielanie się		

				naskórka, martwica naskórka, rumień guzowaty, liszaj płaski, wysypka krostkowa, wysypka polekowa, zespół Stevensa- Johnsona		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej				Oslabienie mięśni		Bóle mięśniowe, TRU (toczeń rumieniowaty układowy)
Zaburzenie nerek i dróg moczowych				Częstomocz, białkomocz, kłębuszkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych, zespół nerczycowy, niewydolność nerek, krwimocz, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia		
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi						Zaburzenia płodności u kobiet
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk obwodowy	Pocenie się	Zmęczenie, obniżenie temperatury ciała, gorączka		Złe samopoczucie

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie naproksenu, szczególnie w dużych dawkach i długotrwale może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka występowania tętniczych incydentów zakrzepowych-zatorowo (np. zawał serca lub udar).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania mogą obejmować ospałość, zawroty głowy, senność, ból głowy, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, krwawienie z przewodu pokarmowego, rzadko biegunkę, zgagę, niestrawność, nudności, wymioty, przemijające zmiany w czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, hipotrombinemię, dezorientację, pobudzenie, szumy uszne, omdlenia, drgawki (rzadko), ostrą niewydolność nerek, bezdech i kwasicę metaboliczną.

Nadciśnienie tętnicze, depresja oddechowa i śpiączka mogą wystąpić po spożyciu NLPZ, ale występują rzadko.

W jednym przypadku przedawkowania naproksenu przemijające wydłużenie czasu protrombinowego spowodowane hipotrombinemią mogło wynikać z selektywnego hamowania syntezy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K.

U kilku pacjentów wystąpiły drgawki, ale nie wiadomo, czy były one związane z naprokselem, czy nie. Nie wiadomo, jaka dawka produktu leczniczego stanowiłaby zagrożenie dla życia pacjenta.

Zgłaszano reakcje anafilaktoidalne po terapeutycznym przyjmowaniu leków z grupy NLPZ, mogą one wystąpić w następstwie przedawkowania.

Leczenie

W pierwszej kolejności leczenie polega na zapobieganiu wchłaniania poprzez płukanie, a następnie podawaniu wody lub napoju owocowego z węglem aktywnym (adsorbent) oraz siarczanem sodu (środek przeczyszczający). W przypadku dużych ilości produktu leczniczego wskazane jest płukanie żołądka, z pozostawieniem węgla aktywnego i siarczanu sodu.

Należy uważnie monitorować równowagę kwasowo-zasadową w związku z możliwością wystąpienia ciężkiej kwasicy metabolicznej.

Należy zapewnić dobre wydalanie moczu.

Należy ściśle monitorować czynność nerek i wątroby.

Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej cztery godziny po spożyciu potencjalnie toksycznych ilości.

Częste lub przedłużające się drgawki powinny być leczone diazepamem podawanym dożylnie.

Inne środki mogą być wskazane w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Dalsze leczenie jest podtrzymujące i objawowe.

Hemodializa nie zmniejsza stężenia naproksenu w osoczu ze względu na jego wysoki stopień wiązania z białkami osocza. Jednakże u pacjentów z niewydolnością nerek, którzy przyjęli naproksen, nadal może być wskazana hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego, kod ATC: M01AE02.

Mechanizm działania

Naproksen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym jak wykazały standardowe badania na zwierzętach. Naproksen wykazuje

działanie przeciwzapalne nawet u zwierząt po usunięciu nadnerczy, co oznacza, że działanie naproksenu nie wynika z działania na oś przysadkowo-nadnerczową.

Naprosken hamuje syntetazy prostaglandyn (podobnie jak inne NLPZ). Tak jak w przypadku innych NLPZ, dokładny mechanizm działania przeciwzapalnego naproksenu nie jest znany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym naprosken wchłania się całkowicie i dość szybko z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 2 do 4 godzin, w zależności od spożycia pokarmu. Naprosken jest obecny we krwi głównie jako niezmieniony lek, silnie związany z białkami osocza. Stan równowagi, który należy osiągnąć w ciągu 3 dni od rozpoczęcia leczenia w schemacie dawkowania dwa razy na dobę.

Dystrybucja

W standardowych dawkach wiązanie naproksenu z białkami osocza jest większe niż 99%.

Przewlekła alkoholowa choroba wątroby zmniejsza całkowite stężenie naproksenu w osoczu, ale stężenie niezwiązanego naproksenu wzrasta. U osób w podeszłym wieku stężenie niezwiązanego naproksenu w osoczu jest zwiększone, chociaż całkowite stężenie w osoczu pozostaje niezmienione.

Metabolizm

30% naproksenu przekształca się w wątrobie do 6-O-demetylonaproksenu.

Eliminacja

Wraz ze zwiększeniem dawki wydalanie z moczem przebiega szybciej niż należałoby tego oczekiwać na podstawie liniowego przebiegu procesów. Okres półtrwania w osoczu wynosi od 11 do 15 godzin. Około 95% podanej dawki naproksenu wydalone jest w moczu na drodze filtracji kłębuszkowej, głównie w postaci naproksenu, 6-O-demetylonaproksenu lub produktów sprzęgania wymienionych substancji.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Niewydolność nerek

Biorąc pod uwagę, że naprosken, jego metabolity i koniugaty są wydalone głównie przez nerki, istnieje możliwość gromadzenia się metabolitów naproksenu w przypadku niewydolności nerek. Eliminacja naproksenu jest zmniejszona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Produkty zawierające naprosken nie są zalecane do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min).

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny naproksenu u dzieci w wieku 5-16 lat jest podobny do profilu odnotowanego u dorosłych, chociaż klirens jest u nich zwykle większy. Nie prowadzono badań farmakokinetycznych naproksenu u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 5 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Naprosken podawano szczurom Sprague Dawley podczas posiłku w dawkach 8, 16 i 24 mg/kg na dobę przez 24 miesiące. Naprosken nie wykazał rakotwórczości u szczurów.

Genotoksyczność

Nie zaobserwowano działania mutagennego u *Salmonella typhimurium* (5 linii komórkowych), *Saccharomyces cerevisiae* (1 linia komórkowa), w testach chłoniaka u myszy.

Płodność

Naproksen podawany doustnie samcom szczura w dawkach 30 mg/kg na dobę i samicom szczura w dawkach 20 mg/kg na dobę nie wpływał na płodność u szczurów.

Działanie teratogenne

Naproksen podawany w dawkach 20 mg/kg na dobę podczas organogenezy u szczurów i królików nie wykazywał działania teratogennego.

Układ rozrodczy w okresie przed- i poporodowym

Podanie doustne naproksenu ciężarnym samicom szczurów w dawkach 2, 10 i 20 mg/kg na dobę w trzecim trymestrze ciąży powodowało trudny poród. Jest to znany efekt działania tej klasy produktów i wykazano go u ciężarnych samic szczura po podaniu kwasu acetylosalicylowego i indometacyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon (K-29/32)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Napritum, tabletki, dostępny jest w blistrach PVC/PE/PVDC/Aluminium i białym pojemniku z HDPE z wieczkiem z PP z podkładką uszczelniającą i pierścieniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Blistry: 7, 10, 12, 15, 16, 20, 24, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 i 500 tabletek.

Pojemniki z HDPE:

Napritum, 250 mg, tabletki: 30, 100, 250 i 1000 tabletek.

Napritum, 500 mg, tabletki: 30, 100 i 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lok. 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

250 mg – 23411
500 mg – 23412

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016-09-12
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2019-07-31

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2023-03-23