

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nalgesin PRO, 550 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 550 mg naproksenu sodowego (*Naproxenum natricum*), co odpowiada 500 mg naproksenu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane, niebieskie z linią podziału na jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nalgesin PRO stosowany jest w objawowym leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów, osteoartrozy (choroba zwyrodnieniowa stawów), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa;
- ostrych stanów zapalnych, takich jak zapalenie kaletki, zapalenie ścięgien i zapalenie powięzi;
- ostrych stanów zapalnych narządu ruchu (np. zwichnięcia i skręcenia, bezpośrednie urazy, ból odcinka krzyżowo-lędźwiowego);
- ostrego napadu dny moczanowej;
- bolesnego miesiączkowania;
- ostrego bólu pooperacyjnego i obrzęków (np. po zabiegu chirurgicznym, po ekstrakcji zęba), przeziębienia (jako uzupełnienie terapii w celu złagodzenia bólu i zmniejszenia stanu zapalnego i gorączki);
- bólu łagodnego do umiarkowanego, ostrego lub przewlekłego, takiego jak ból mięśni, kości, stawów i kręgosłupa, nerwoból, ból zęba, ból głowy, w tym migrena
- gorączki różnego pochodzenia;

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat

Ostre schorzenia układu mięśniowo-szkieletowego i inne bóle różnego pochodzenia od łagodnego do umiarkowanego

Zalecana dawka początkowa naproksenu sodowego to 550 mg, a następnie podaje się 550 mg, co 12 godzin lub 275 mg co 6 - 8 godzin.

Reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dobową dawką naproksenu sodowego mieści się w zakresie 550-1100 mg, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Dawka podtrzymująca naproksenu sodowego może być zwiększana lub zmniejszana w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Nie należy przekraczać pojedynczej dawki 1100 mg.

Gorączka różnego pochodzenia, przeziębienie

Zalecana dawka początkowa naproksenu sodowego to 550 mg, a następnie jeśli konieczne 275 mg co 6 - 8 godzin.

Ostry napad dny moczanowej

Zalecana dawka początkowa naproksenu sodowego to 825 mg, a następnie podaje się 275 mg, co 8 godzin.

Bolesne miesiączkowanie

Zalecana dawka początkowa naproksenu sodowego to 550 mg w pojedynczej dawce, a następnie w razie potrzeby podaje się 550 mg, co 12 godzin lub 275 mg co 6 - 8 godzin.

Ostry ból pooperacyjny

Zalecana dawka początkowa naproksenu sodowego to 550 mg, a następnie podaje się 550 mg co 12 godzin lub 275 mg co 6 – 8 godzin.

Migrenowe bóle głowy

W leczeniu migreny, zalecana dawka wynosi 825 mg w pierwszych objawach zbliżającego się ataku, a następnie jeśli to konieczne kolejną dawkę od 275 mg do 550 mg po 30 minutach.

Dzieci i młodzież

Nie stosować produktu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4). Zmniejszenie dawki jest wymagane u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min w celu uniknięcia kumulacji metabolitów. Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z *zaburzeniem czynności wątroby* (patrz punkt 4.4). Zmniejszenie dawki jest wymagane u tych pacjentów z powodu ryzyka przedawkowania. Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku z powodu ryzyka przedawkowania (patrz punkt 4.4). Należy stosować jak najmniejszą dawkę przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów, ponieważ osoby w podeszłym wieku są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając płynem, najlepiej podczas posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Skurcz oskrzeli w wywiadzie, astma, zapalenie błony śluzowej nosa, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Czynna lub nawracająca w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy.

Krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ.

Ciężka niewydolność wątroby.

Ciężka niewydolność nerek.

Ciężka niewydolność serca.

Skaza krwotoczna.

Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu Nalgessin PRO z innymi lekami z grupy NLPZ, włączając selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Przyjmowanie produktu w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych.

Ze względu na działanie przeciwzapalne i przeciwgorączkowe naproksen może maskować objawy zakażenia i utrudniać diagnozę choroby.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku częściej występują reakcje niepożądane po podaniu NLPZ, w szczególności w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego lub jego perforacji, które to zdarzenia mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2).

Krwawienie, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego

Krwawienie, owrzodzenie lub perforację przewodu pokarmowego mogące zakończyć się zgonem, opisywano po zastosowaniu wszystkich NLPZ, w każdym momencie leczenia, z towarzyszącymi objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie lub bez. Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego wzrasta wraz z większymi dawkami NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniem w wywiadzie, szczególnie jeśli było ono powikłane krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U pacjentów tych leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów oraz u pacjentów wymagających skojarzonego stosowania małych dawek aspiryny lub innych leków zwiększających ryzyko wystąpienia reakcji układu pokarmowego należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjentom, u których występowało działanie toksyczne dotyczące przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie osobom w podeszłym wieku, zaleca się zgłaszanie wszelkich niepokojących objawów brzusznych (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), w szczególności w początkowych etapach leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących leki mogące zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, np. warfaryna, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, np. aspiryna (patrz punkt 4.5).

Jeśli u pacjenta stosującego naproksen wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, należy odstawić produkt leczniczy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania NLPZ u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), ponieważ ich stan może ulec pogorszeniu (patrz punkt 4.8 – Działania niepożądane).

Wpływ na nerki

Naproksen sodowy oraz jego metabolity wydalone są głównie przez nerki, na drodze przesączania kłębuszkowego, toteż należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy kontrolować klirens kreatyniny podczas leczenia. Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.3).

Stosowanie NLPZ może powodować zależną od dawki redukcję wytwarzania prostaglandyn i przyspieszyć rozwój niewydolności nerek. Pacjenci o najwyższym ryzyku wystąpienia takich powikłań, to osoby z zaburzeniami czynności nerek, serca, wątroby, pacjenci stosujący leki moczopędne i osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy rozważyć zmniejszenie dawki dobowej, aby zapobiegać nadmiernemu gromadzeniu metabolitów naproksenu.

Regularne przyjmowanie leków przeciwbólowych, zwłaszcza skojarzenie kilku przeciwbólowych substancji czynnych, może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia nerek z ryzykiem niewydolności nerek. Ryzyko to może wzrosnąć w przypadku zwiększonej utraty soli i odwodnienia. Dlatego też należy unikać powyższych sytuacji.

Wpływ na wątrobę

Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.3). U osób z przewlekłą alkoholową chorobą wątroby, a prawdopodobnie i z innymi postaciami marskości, całkowite stężenie naproksenu sodowego w osoczu ulega zmniejszeniu, lecz stężenie frakcji wolnej zwiększa się. U tych pacjentów należy stosować najmniejsze skuteczne dawki produktu leczniczego.

Działanie hematologiczne

Naproksen zmniejsza agregację płytek krwi i wydłuża czas krwawienia. Należy o tym pamiętać, gdy określa się czasy krwawienia. Należy uważnie obserwować pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub poddawanych terapii farmakologicznej zakłócającej hemostazę, jeśli podaje się produkty zawierające naproksen. U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub poddanych pełnej terapii przeciwzakrzepowej (np. pochodne dikumarolu) może istnieć zwiększone ryzyko krwawienia, jeśli jednocześnie podawane są produkty zawierające naproksen.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i naczynia mózgowe

Wymagane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) niewydolnością serca, gdyż w związku z leczeniem NLPZ opisywano zatrzymywanie płynów oraz obrzęki.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie w dużych dawkach przez długi okres) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka incydentów zakrzepowych tętnic (np. zawał serca lub udar). Mimo, że z danych wynika, iż przyjmowanie naproksenu (w dawce dobowej 1000 mg) może być związane z małym ryzykiem, jednak całkowicie ryzyka tego nie można wykluczyć.

U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu, leczenie naproksenem powinno być starannie rozważone. Podobną rozważyć należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE) oraz mieszaną chorobą tkanki łącznej. Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

Reakcje skórne

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, włączając złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, były bardzo rzadko zgłaszane w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że pacjenci są najbardziej narażeni na tego typu reakcje na wczesnym etapie leczenia, przy czym ujawnienie reakcji w większości przypadków następuje w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Należy zaprzestać stosowania naproksenu po wystąpieniu wysypki skórnej, uszkodzenia błony śluzowej lub innych objawów nadwrażliwości.

Reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne)

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić u podatnych osób. Reakcje anafilaktyczne (i anafilaktoidalne) mogą wystąpić zarówno u pacjentów z nadwrażliwością jak i bez wywiadu lub ekspozycji na aspirynę, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne lub produkty zawierające naproksen. Mogą również wystąpić u osób z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, reaktywnością oskrzeli (np. astmą), nieżytem nosa i polipami nosa.

Reakcje anafilaktoidalne, podobnie jak anafilaksja, mogą zakończyć się zgonem.

U pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobami alergicznymi może wystąpić skurcz oskrzeli.

Środki ostrożności związane z płodnością

Stosowanie naproksenu sodowego może zaburzać płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście 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 sodowego.

Kortykosteroidy

Jeśli podczas leczenia dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona lub wyeliminowana, dawkę steroidów należy powoli zmniejszać, a pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem wszelkich objawów niepożądanych, w tym niewydolności kory nadnerczy i zaostrzenia objawów zapalenia stawów.

Działania na narząd wzroku

Badania nie wykazały zmian w oku związanych z podawaniem naproksenu. W rzadkich przypadkach u osób stosujących NLPZ, w tym naproksen, zgłaszano zaburzenia oka, w tym obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zapalenie pozagałkowego odcinka nerwu wzrokowego i zapalenie tarczy nerwu wzrokowego, chociaż nie można ustalić związku przyczynowo-skutkowego. Pacjenci, u których wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia widzenia podczas leczenia produktami zawierającymi naproksen, powinni przejść badanie okulistyczne.

Polekowy ból głowy

Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwbólowego w leczeniu bólu głowy może prowadzić do nasilenia dolegliwości. W takiej sytuacji lub w przypadku podejrzenia takiej sytuacji, należy skonsultować się z lekarzem i zaprzestać stosowania produktu leczniczego. Polekowy ból głowy należy podejrzewać u pacjentów z częstymi lub codziennymi bólami głowy pomimo (lub z powodu) regularnego przyjmowania leków przeciw bólom głowy.

Alkohol

W przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu działania niepożądane związane z substancją czynną, w szczególności te odnoszące się do przewodu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego, mogą ulec nasileniu podczas stosowania NLPZ.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Nalgesin PRO

Produkt leczniczy zawiera 50 mg sodu na tabletkę co odpowiada 2,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające sok żołądkowy i cholestyramina

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego ze środkami zobojętniającymi sok żołądkowy lub z cholestyraminą może opóźnić wchłanianie naproksenu, ale nie zmienia całkowitej ilości wchłoniętego produktu leczniczego. Jednoczesne stosowanie produktu z jedzeniem może opóźnić wchłanianie naproksenu, ale nie zmniejsza stopnia jego wchłaniania.

Leki przeciwzakrzepowe

NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna, acenokumarol lub heparyna, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4).

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.

Inne leki przeciwbólowe/NLPZ w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 – COX-2

Jednoczesne stosowanie dwóch lub większej liczby leków z grupy NLPZ (włącznie z kwasem acetylosalicylowym) może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza ryzyka owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwplatek i selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI)

Podczas równoczesnego stosowania naproksenu z lekami przeciwplatekowymi i selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Sibutramina

Jednoczesne stosowanie NLPZ i sibutraminy zwiększa ryzyko krwawienia.

Takrolimus

Równoczesne stosowanie takrolimusu może zwiększać ryzyko nefrotoksyczności, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Kortykosteroidy

Podczas równoczesnego stosowania NLPZ istnieje zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Lit

Stężenie litu w osoczu zwiększa się podczas równoczesnego stosowania naproksenu sodowego. Naproksen zmniejsza wydalanie litu.

Pochodne hydantoiny lub pochodne sulfonylomocznika

Naproksen sodowy niemal całkowicie wiąże się z białkami osocza, toteż należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania pochodnych hydantoiny lub pochodnych sulfonylomocznika, ponieważ leki te również wiążą się z białkami osocza. Pacjenci przyjmujący jednocześnie naproksen i

hydantoinę, sulfonamidy lub pochodne sulfonilomocznika, powinni być w razie potrzeby obserwowani pod kątem dostosowania dawki.

Furosemid

Naproksen sodowy może zmniejszać natriuretyczne działanie furosemidu.

Metotreksat, baklofen

Naproksen sodowy zmniejsza kanalikową sekrecję metotreksatu i baklofenu, toteż ich działanie toksyczne może zwiększać się podczas równoczesnego podawania z naproksemem.

Glikozydy nasercowe

NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszyć wskaźnik przesączania kłębuszkowego i zwiększyć stężenie glikozydów nasercowych we krwi.

Probenecyd

Podczas równoczesnego stosowania probenecydu biologiczny okres półtrwania naproksenu sodowego ulega wydłużeniu, a jego stężenie w osoczu wzrasta.

Cyklosporyna

Równoczesne stosowanie cyklosporyny może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek.

Mifepryston

Po podaniu mifeprystonu należy odczekać od 8 do 12 dni przed zastosowaniem NLPZ. NLPZ mogą osłabiać działanie mifeprystonu.

Chinolony

U pacjentów stosujących jednocześnie NLPZ i antybiotyki z grupy chinolonów zwiększa się ryzyko wystąpienia drgawek.

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora angiotensyny II

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych oraz innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub osoby w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek), jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny II oraz leków hamujących cyklooksygenazę może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym do wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest jednak zwykle odwracalna. Powyższe interakcje należy mieć na uwadze u pacjentów stosujących naproksen równocześnie z inhibitorami ACE oraz antagonistami receptora angiotensyny II. Dlatego też takie połączenia należy stosować z zachowaniem ostrożności, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz monitorować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w trakcie trwania terapii.

Zydowudyna

Badania *in vitro* pokazały, że równoczesne stosowanie naproksenu sodowego i zydowudyny zwiększa stężenie zydowudyny w osoczu. Udowodniono, że u chorych na hemofilię (z pozytywnym wynikiem testu na obecność wirusa HIV), którzy jednocześnie są leczeni zydowudyną i ibuprofenem ryzyko powstawania wylewów dostawowych i krwiaków jest zwiększone.

Wpływ na wskaźniki badań laboratoryjnych

Sugeruje się, że podawanie naproksenu należy przerwać 48 godzin przed wykonaniem badania czynności nadnerczy, ponieważ naproksen może zaburzać wyniki niektórych testów na oznaczenie steroidów 17-ketogennych. Naproksen może również zaburzać niektóre oznaczenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie naproksenu może powodować oligohydramnios (niski poziom płynu owodniowego otaczającego dziecko) wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może to wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto, odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego w następstwie leczenia w drugim trymestrze, które w większości przypadków ustępowały po zaprzestaniu leczenia. Dlatego, w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować naproksenu sodowego, o ile nie jest to wyraźnie konieczne. Jeśli naproksen sodowy stosowany jest u kobiety planującej ciążę lub w pierwszym bądź drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę przez jak najkrótszy możliwy okres. Należy rozważyć monitorowanie przedporodowe pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po narażeniu na naproksen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. Naproksen należy odstawić w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

Naproksen sodowy jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój embrionalny lub płodowy. Dane epidemiologiczne sugerują zwiększenie częstości poronień, wad serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Ryzyko bezwzględne wad układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z wartości poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko wzrasta wraz z dawką i czasem trwania leczenia.

Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie częstości przed- i poimplantacyjnych strat ciąż oraz obumarcia zarodka i płodu. Ponadto u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano zwiększoną częstość występowania różnorodnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

W trzecim trymestrze ciąży podanie inhibitorów syntezy prostaglandyn może narażać płód na:

- działanie toksyczne na układ krążenia i oddechowy (z przedwczesnym zwężeniem/zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
- zaburzenia czynności nerek, mogące przekształcać się w niewydolność nerek z małowodziem (patrz powyżej);
- matkę i noworodka, pod koniec ciąży, na:
 - ✓ możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwpłytkowe ujawniające się nawet po bardzo małych dawkach;
 - ✓ zahamowanie skurczów macicy, skutkujące opóźnionym lub wydłużonym porodem.

W związku z powyższym naproksen sodowy jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią:

Naproksen przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się stosowania produktu Nalgesin PRO podczas laktacji.

Płodność:

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksigenazę/syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację (patrz punkt 4.4). Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów obsługiwanie maszyn

Zawroty głowy, senność, zmęczenie i zaburzenia widzenia są możliwymi działaniami niepożądanymi stosowania NLPZ. W przypadku wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Mogą występować owrzodzenia, perforacja czy krwawienie z przewodu pokarmowego, niekiedy zakończone zgonem, w szczególności u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu leczniczego opisywano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, zaparcia, niestrawności, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia zapalenia jelita grubego i choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest zależne od dawki i czasu trwania leczenia.

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

Bardzo rzadko zgłaszano reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem naproksenu sodowego zostały sklasyfikowane pod względem częstości występowania:

- 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 (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Częstość działań niepożądanych przedstawiono według poszczególnych układów narządów:

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		eozynofilia, granulocytopenia, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia	agranulocytoza		niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, senność, parestezje	zaburzenia snu, niezdolność do koncentracji	zaburzenia funkcji poznawczych	drgawki	aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zwłaszcza u pacjentów z chorobą autoimmunologiczną jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) z objawami takimi jak sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub uczucie dezorientacji (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne		bezsenność, depresja, splątanie, omamy			
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia			zmętnienie rogówki,	

				obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie pozagałkowego odcinka nerwu wzrokowego	
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne, zaburzenia słuchu	niedosłuch			
Zaburzenia serca	obrzęki, kołatanie serca	niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca			
Zaburzenia naczyniowe				nadciśnienie tętnicze	zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, astma oskrzelowa	eozynofilowe zapalenie płuc, obrzęk płuc			
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, bóle brzucha, nudności, niestrawność, biegunka, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	krwawienie z przewodu pokarmowego i (lub) perforacja żołądka, wrzody żołądka, krwawe wymioty, smoliste stolce, wymioty	wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej nawrót lub zaostrenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Crohna (patrz punkt 4.4), zapalenie przełyku, zapalenie żołądka i zapalenie trzustki		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, żółtaczka, zapalenia wątroby prowadzące do zgonu			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypki skórne, wybroczyn	łyśnienie, fotoalergiczne zapalenie skóry	obrzęk naczynioruchowy		toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy,

	y, plamica, pokrzywka, nadmierna potliwość				reakcje nadwrażliwości na światło, przypominające późną porfirię skórą i pęcherzowe oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, liszaj płaski, reakcje krostkowe, toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		bóle i osłabienie mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		kłębuszkowe zapalenie nerek, krwimocz, białkomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, niewydolność nerek, martwica brodawek nerkowych			
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi				zaburzenia płodności u kobiet, zaburzenia miesiączkowa nia	
Badania diagnostyczne				zwiększone stężenie kreatyniny, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowy ch wątroby, wydłużenie czasu krwawienia, hiperkaliemia	hiperglikemia, hipoglikemia
Zaburzenia układu immunologi- cznego				nadwrażliwość na światło, reakcje nadwrażliwość i (reakcje anafilaktyczne i	

				anafilaktoidalne, w tym wstrząs zakończony zgonem)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	wzmoczone pragnienie, potliwość, zmęczenie, obrzęki obwodowe	gorączka i dreszcze	złe samopoczucie, osłabienie		

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

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).

W razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy przerwać leczenie.

Zaburzenia układu odpornościowego

Rzadko: Reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu leków z grupy NLPZ były obserwowane zarówno u pacjentów bez jak i z reakcjami nadwrażliwości po zastosowaniu leków z grupy NLPZ, w wywiadzie. Mogą składać się na nie: (a) nieswoiste reakcje alergiczne i anafilaksja (a) niespecyficzne reakcje alergiczne i anafilaktyczne (b) reaktywność dróg oddechowych, w tym astma, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność, lub (c) różnorodne zaburzenia skórne, w tym wysypki różnego rodzaju, świąd, pokrzywka, plamica, obrzęk naczynioruchowy i rzadziej złuszczone oraz pęcherzowe dermatozy (włączając martwicę naskórka oraz rumień wielopostaciowy).

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

Przypadkowe lub celowe zażycie dużych ilości naproksenu sodowego może spowodować wystąpienie bólu brzucha, nudności, wymiotów, zawrotów głowy, szumów usznych, drażliwości, a w cięższych przypadkach również krwawych wymiotów, smolistych stolców, zaburzeń świadomości, zaburzeń oddychania, drgawek i niewydolności nerek.

Po zastosowaniu NLPZ mogą wystąpić rzadko, przypadki depresji oddechowej i śpiączki.

W przypadku przedawkowania naproksenu, stwierdzono przemijające wydłużenie czasu protrombinowego ze względu na hipoprotrombinemię spowodowaną selektywnym hamowaniem syntezy zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia.

U kilku pacjentów wystąpiły drgawki, jednak nie potwierdzono czy miały one związek z podaniem naproksenu. Nie jest wiadome, jaka dawka naproksenu może zagrażać życiu.

Leczenie

Wskazane jest wykonanie płukania żołądka, podanie węgla aktywnego, środków zobojętniających, inhibitorów receptora H₂, inhibitorów pompy protonowej, mizoprostolu oraz podjęcie innych form leczenia objawowego.

Należy zapewnić prawidłowe oddawanie moczu.

Należy dokładnie monitorować czynność nerek i wątroby.

Po zatruciu potencjalnie toksyczną dawką, pacjenci powinni być obserwowani przez przynajmniej 4 godziny po zatruciu.

Częste i przedłużone drgawki należy leczyć diazepamem, podawanym dożylnie.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne. Kod ATC: M01AE02.

Mechanizm działania

Naproksen sodowy jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy, enzymu biorącego udział w syntezie prostaglandyn. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia stężenia prostaglandyn w różnych płynach i tkankach organizmu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, naproksen sodowy może powodować drobne krwawienie oraz potwierdzone endoskopowo uszkodzenia w obrębie przewodu pokarmowego.

Wykazano, że produkt powoduje mniej uszkodzeń niż kwas acetylosalicylowy i indometacyna, a więcej niż diflunisal, etodolak, nabumeton i sulindak. Badania kliniczne potwierdziły, że pacjenci lepiej tolerują naproksen sodowy niż aspirynę i indometacynę, natomiast nie stwierdzono różnic między naproksem sodowym a innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, naproksen sodowy również hamuje agregację płytek, jednak podczas stosowania w dawkach terapeutycznych ma niewielki wpływ na czas krwawienia. Naproksen sodowy nie wpływa na prawidłową czynność nerek; istnieje jedynie kilka doniesień o działaniach niepożądanych u pacjentów z niewydolnością nerek lub serca.

Naproksen sodowy nie wywiera działania urykozurycznego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym sól sodowa naproksenu ulega hydrolizie w kwaśnym soku żołądkowym. Po uwolnieniu mikrocząsteczki naproksenu są szybko rozpuszczane w jelicie cienkim. Powoduje to szybsze i całkowite wchłanianie naproksenu; dlatego też efektywne przeciwbólowo stężenie w osoczu osiągnęte jest w krótszym czasie. Po podaniu pojedynczej dawki naproksenu sodowego, maksymalne stężenie naproksenu występuje w ciągu 1 do 2 godzin, natomiast po podaniu pojedynczej dawki naproksenu, w ciągu 2 do 4 godzin, w zależności od stopnia wypełnienia żołądka. Pokarm zmniejsza

szybkość wchłaniania, jednak nie ogranicza jego zakresu. Stan stacjonarny osiągany jest po podaniu do 5 dawek, tj. w ciągu 2 do 3 dni. Stężenie naproksenu w osoczu zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki, do 500 mg. Dla wyższych dawek ten wzrost jest mniej proporcjonalny; ze względu na nasycenie wiązania naproksenu przez białka osocza, klirens kreatyniny również się zwiększa.

Dystrybucja

Po zastosowaniu standardowego dawkowania stężenie naproksenu w osoczu waha się od 23 mg/L do 49 mg/L.

Po osiągnięciu stężeń do 50 mg/L, 99% naproksenu ulega wiązaniu z białkami osocza. Po osiągnięciu większych stężeń frakcja wolna substancji czynnej zwiększa się; po osiągnięciu stężenia 47,3 mg/L, stwierdzono 2,4% wolnego naproksenu. Ze względu na bardzo duże wiązanie się z białkami osocza, objętość dystrybucji jest niewielka i sięga jedynie 0,9 L/kg masy ciała.

Biotransformacja i wydalanie

Około 70% substancji czynnej ulega wydalaniu w postaci niezmienionej metabolicznie; 60% związane jest z kwasem glukuronowym lub z innymi substancjami sprzęgającymi. Pozostałe 30% naproksenu metabolizowane jest do nieaktywnego 6-demetylonaproksenu.

Około 95% naproksenu wydalane jest w moczu, a 5% w kale.

Biologiczny okres półtrwania naproksenu wynosi 12 do 15 godzin i nie zależy od dawkowania i stężenia naproksenu w osoczu. Klirens kreatyniny zależy od stężenia naproksenu w osoczu, prawdopodobnie z powodu zwiększonej frakcji wolnej substancji czynnej po osiągnięciu większych stężeń w osoczu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań toksykologicznych pokazały względnie małą toksyczność naproksenu sodowego: działania niepożądane dotyczą głównie przewodu pokarmowego. Badania toksykologiczne wykazały, że myszy, króliki, małpy i świnie tolerują dobrze dawki wielokrotne naproksenu; działanie toksyczne jest wyraźniej zaznaczone u szczurów, a szczególnie u psów. Podobnie jak w przypadku wielokrotnego podawania innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych działania niepożądane najczęściej dotyczą przewodu pokarmowego i nerek.

Nie obserwowano wpływu na płodność oraz działania embriotoksycznego i teratogennego. Jeśli naproksen sodowy podawany jest w późnym okresie ciąży, dochodzi do wydłużenia czasu trwania ciąży i opóźnienia porodu. Ustalono także, że naproksen sodowy może mieć niepożądany wpływ na układ sercowo-naczyniowy u płodu (przedwczesne zamknięcie przewodu Botalla, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie płucne). Nie stwierdzono mutagennego lub karcynogennego działania naproksenu.

Naproksen przenika przez łożysko oraz przedostaje się do mleka.

W badaniach pozaklinicznych skutki obserwowano jedynie w przypadkach narażenia, które uznano za przekraczające w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w aspekcie użycia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K 30

Celuloza mikrokrystaliczna

Talk

Magnezu stearynian

Skład otoczki Opadry 02F205004 blue:

Hypromelozą

Makrogol 8000

Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania: 10, 20, 30, 40, 50, 60 tabletek powlekanych w blistrach PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26755

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO