

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apo-Napro Forte, 550 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 550 mg naproksenu sodowego, co odpowiada 500 mg naproksenu. Każda tabletkę powlekana zawiera 50 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Ciemnoniebieskie tabletkę powlekane w kształcie zmodyfikowanej kapsułki z wytłoczonym napisem „T & 22” po obu stronach linii podziału po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Apo-Napro Forte jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów (zwyrodnieniowego zapalenia stawów), zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ostrej dny moczanowej, ostrego bólu mięśniowo-szkieletowego i bolesnego miesiączkowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat

Reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dobową dawkę to 1100 mg naproksenu sodowego, podawana w dwóch dawkach podzielonych rano i wieczorem. Alternatywnie można przyjąć pojedynczą dawkę dobową 550-1100 mg naproksenu sodowego rano lub wieczorem.

Ostra dna moczanowa

Zalecana dawkę początkową to 825 mg naproksenu sodowego, a następnie 275 mg naproksenu sodowego co 8 godzin, aż do ustąpienia napadu.

Ostry ból mięśniowo-szkieletowy i bolesne miesiączkowanie

Dawka początkowa wynosi 550 mg, a następnie 275 mg co 6-8 godzin, zależnie od potrzeby, z maksymalną dawką dobową wynoszącą 1375 mg po pierwszym dniu podawania.

Szczególne grupy pacjentów

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. Podobnie 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 należy okresowo monitorować w kierunku wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego podczas leczenia lekami z grupy NLPZ. Informacje na temat zmniejszonej eliminacji u osób w podeszłym wieku znajdują się w punkcie 4.4.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Apo-Napro Forte nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki. Naproksen sodowy jest przeciwwskazany u pacjentów z wyjściowym klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 mL/min, ponieważ obserwowano gromadzenie się metabolitów naproksenu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub u pacjentów poddawanych dializie (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Apo-Napro Forte, tabletki powlekane 550 mg należy przyjmować doustnie, najlepiej podczas lub po posiłku, popijając dużą ilością wody lub mleka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naproksen, naproksen sodowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Produktu leczniczego Apo-Napro Forte 550 mg nie należy stosować u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.
- Pacjenci, u których wystąpiła reakcja alergiczna, taka jak astma, zapalenie błony śluzowej nosa lub pokrzywka, po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków hamujących syntezę prostaglandyn.
- Owrzodzenia przewodu pokarmowego, zastoinowe zapalenie błony śluzowej żołądka lub zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego lub inne krwawienia, takie jak krwawienie z naczyń mózgowych.
- Skaza krwotoczna lub leczenie antykoagulantami.
- Ciężka niewydolność wątroby, nerek i serca.
- Krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ. Czynna lub nawracająca w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka i (lub) krwawienia (dwa lub więcej wyraźnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Nie należy go podawać pacjentom z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Trzeci trymestr ciąży.
- Nie należy go podawać pacjentom przyjmującym inne niesteroidowe leki przeciwzapalne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz poniżej wpływ na układ pokarmowy i układ krążenia). Naproksen sodowy powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarską u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego oraz zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie, a także długotrwale przyjmującym leki z grupy NLPZ.

Ból spowodowany zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi nie jest wskazaniem do stosowania naproksenu sodowego 550 mg.

U wszystkich pacjentów w dowolnym momencie mogą wystąpić odpowiedzi na poziomie przewodu pokarmowego. Ryzyko wystąpienia takich reakcji zwiększa się wraz ze wzrostem dawki. Szanse na ciężkie działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są większe u osłabionych pacjentów.

Ponieważ produkt leczniczy Apo-Napro Forte 550 mg ma działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, niektóre objawy zakażenia mogą być maskowane. Dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania u pacjentów z zakażeniami.

Dzieci i młodzież

Naproksen sodowy w postaci tabletek nie jest zalecany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności naproksenu sodowego u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Krwawienie, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego

- Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja z przewodu pokarmowego, które mogą być śmiertelne, zgłaszano podczas stosowania wszystkich NLPZ, w dowolnym momencie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez, lub z wcześniejszym wystąpieniem poważnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.
- 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 pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów tych leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów oraz u pacjentów wymagających skojarzonego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych produktów leczniczych zwiększających ryzyko wystąpienia reakcji układu pokarmowego, należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) (patrz punkt 4.5).
- Pacjentom, u których w wywiadzie występowało działanie toksyczne dotyczące przewodu pokarmowego, szczególnie osobom w podeszłym wieku, zaleca się zgłaszanie wszelkich niepokojących objawów brzusznych (zwłaszcza krwawienia), 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, takie jak kwas acetylosalicylowy.
- Jeśli u pacjentów otrzymujących naproksen wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, należy przerwać leczenie.
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania NLPZ u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ ich stan może ulec pogorszeniu (patrz punkt 4.8).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i naczynia mózgowe

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) niewydolnością serca w wywiadzie, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano zatrzymanie płynów oraz obrzęki.

Z informacji z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie koksycybów i niektórych NLPZ (zwłaszcza w dużych dawkach i długotrwale) może być związane z niewielkim

zwiększeniem ryzyka tętnicznych incydentów zatorowo-zakrzepowych (np. zawał mięśnia sercowego lub udar). Z danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie naproksenu w małych dawkach (1000 mg na dobę) może wiązać się z mniejszym ryzykiem, którego nie można wykluczyć.

W związku z tym pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, stwierdzoną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni naproksenem sodowym tylko wtedy, gdy lekarz uzna, że stosunek korzyści do ryzyka dla pacjenta jest korzystny. Tę samą ocenę należy przeprowadzić przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca i palenie tytoniu).

Reakcje skórne

Ciężkie reakcje skórne, z których niektóre kończyły się zgonem, w tym złuszczące zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka były zgłaszane bardzo rzadko w związku ze stosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że pacjenci są najbardziej narażeni na wystąpienie tych reakcji na początku leczenia: w większości przypadków reakcja wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Leczenie naproksenem należy przerwać w przypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości.

- W wyjątkowych przypadkach ospa wietrzna może powodować ciężkie powikłania infekcyjne skóry i tkanek miękkich. Jak dotąd nie można wykluczyć udziału NLPZ w zaostrzeniu tych zakażeń. Dlatego zaleca się unikanie stosowania naproksenu w przypadku ospy wietrznej.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku częściej doświadczają działań niepożądanych NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Klirens zmniejsza się wraz z wiekiem. Dlatego w tej grupie pacjentów właściwe jest zmniejszenie dawki do najniższej granicy zalecanego zakresu dawkowania (patrz punkt 4.2).

Reakcje anafilaktyczne

U osób wrażliwych mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Reakcje anafilaktyczne (rzekomoanafilaktyczne) mogą wystąpić u pacjentów z lub bez nadwrażliwości w wywiadzie, lub narażenia na kwas acetylosalicylowy, inne NLPZ lub produkty lecznicze zawierające naproksen. Mogą również wystąpić u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym, reaktywnością skurczu oskrzeli (np. astma), zapaleniem błony śluzowej nosa lub polipami nosa w wywiadzie. Reakcje te mogą zagrażać życiu. Skurcz oskrzeli może być wywołany u pacjentów z chorobą w wywiadzie lub u pacjentów z astmą, chorobą alergiczną lub nadwrażliwością na aspirynę.

Wpływ na nerki

W związku ze stosowaniem naproksenu zgłaszano przypadki zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczcu, białkomoczcu, martwicy brodawek nerkowych, a sporadycznie zespołu nerczycowego (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak inne NLPZ, naproksen sodowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub chorobami nerek w wywiadzie, ponieważ hamuje on syntezę prostaglandyn. Podobnie należy zachować ostrożność w przypadku zaburzeń powodujących zmniejszenie objętości krwi i (lub) przepływu krwi przez nerki, w których prostaglandyny nerkowe pomagają w utrzymaniu perfuzji nerek. U takich pacjentów podawanie naproksenu sodowego lub innych NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie syntezy prostaglandyn w nerkach, a tym samym wywołać dekompensację lub ujawnić niewydolność nerek. Pacjenci z większym ryzykiem wystąpienia tej reakcji to pacjenci z niewydolnością nerek, hipowolemią, niewydolnością serca, niewydolnością wątroby lub niedoborem soli fizjologicznej, a także pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny oraz pacjenci w podeszłym wieku. Na ogół stan wyjściowy powraca po odstawieniu naproksenu sodowego. U takich

pacjentów naproksen sodowy należy stosować z dużą ostrożnością i zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) klirensu kreatyniny oraz upewnienie się, że pacjenci są odpowiednio nawodnieni. Należy ocenić możliwość zmniejszenia dawki dobowej, aby zapobiec kumulacji zbyt wielu metabolitów sodowych naproksenu.

Naproksen sodowy jest przeciwwskazany u pacjentów z wyjściowym klirens kreatyniny mniejszym niż 30 mL/min, ponieważ obserwowano u nich kumulację metabolitów sodowych naproksenu.

Biorąc pod uwagę, że naproksen sodowy i jego metabolity są w większości (95%) wydalane z moczem poprzez przesączanie kłębuszkowe, zaleca się stosowanie naproksenu sodowego z dużą ostrożnością u pacjentów ze znacznie zaburzoną czynnością nerek. W takich przypadkach należy monitorować stężenie kreatyniny w surowicy i (lub) klirens kreatyniny.

Hemodializa nie zmniejsza stężenia naproksenu w osoczu ze względu na jego wysoki stopień wiązania z białkami osocza.

U niektórych pacjentów, zwłaszcza ze zmniejszonym przepływem krwi przez nerki (zmniejszona objętość pozakomórkowa, marskość wątroby, dieta bezsodowa, zastoinowa niewydolność serca i istniejące wcześniej choroby nerek), należy ocenić czynność nerek przed i podczas leczenia naproksem sodowym. Do tej grupy należy zaliczyć pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, u których można przypuszczać niewydolność nerek. W takich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki dobowej naproksenu sodowego, aby zapobiec nadmiernemu gromadzeniu się metabolitów naproksenu sodowego.

Wpływ na wątrobę

Podobnie jak inne NLPZ, naproksen może zwiększać niektóre wyniki testów czynnościowych wątroby. Nieprawidłowości w wątrobie mogą wynikać bardziej z nadwrażliwości niż z bezpośredniego działania toksycznego. Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, po zastosowaniu naproksenu sodowego zgłaszano ciężkie reakcje ze strony wątroby, w tym żółtaczkę i zapalenie wątroby (niektóre przypadki zapalenia wątroby kończyły się zgonem). Obserwowano również reakcje krzyżowe (patrz punkt 4.8).

Dodatkowo, należy wziąć pod uwagę fakt, że niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą powodować podwyższenie parametrów czynnościowych wątroby.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, takimi jak przewlekła choroba alkoholowa wątroby i prawdopodobnie inne postaci marskości wątroby, zmniejsza się całkowite stężenie naproksenu w osoczu, natomiast zwiększa stężenie wolnej frakcji naproksenu. Pomimo, że nie jest znane znaczenie tego faktu dla dawkowania naproksenu, u tych pacjentów zaleca się stosowanie najmniejszej dawki skutecznej.

Zaburzenia hematologiczne

Naproksen sodowy zmniejsza agregację płytek krwi i wydłuża czas krwawienia. Należy o tym pamiętać podczas określania czasu krwawienia.

Leczenie naproksem sodowym wymaga ścisłego monitorowania pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub stosujących leki wpływające na hemostazę krwi. Pacjenci z dużym ryzykiem krwawienia lub poddawani całkowitemu leczeniu przeciwzakrzepowemu (np. pochodne dikumarolu) mogą być narażeni na większe ryzyko krwawienia, jeśli otrzymują jednocześnie sól sodową naproksenu.

Zaburzenia widzenia

W badaniach nie wykazano zaburzenia widzenia związanego ze stosowaniem naproksenu sodowego. W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych NLPZ, w tym naproksem sodowym, zgłaszano ciężkie przypadki zaburzenia oka, takie jak zapalenie brodawkowate, zapalenie nerwu pozagałkowego

i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. Dlatego w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia podczas leczenia naproksenem sodowym należy wykonać badanie okulistyczne.

Połączenie z innymi lekami NLPZ

Należy unikać jednoczesnego stosowania naproksenu i innych NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów COX-2. Ze względu na skumulowane ryzyko wywołania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z NLPZ.

Środki ostrożności związane z ciążą

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.

Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych w leczeniu bólu głowy może prowadzić do nasilenia dolegliwości. W takiej sytuacji lub w przypadku podejrzenia takiej sytuacji, należy skonsultować się z lekarzem i przerwać leczenie. U pacjentów, u których często lub codziennie występują bóle głowy, pomimo (lub w wyniku) regularnego stosowania leków przeciwbólowych, należy wziąć pod uwagę rozpoznanie bólu głowy w wyniku nadmiernego stosowania leków.

Substancja pomocnicza

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 50 mg sodu w jednej tabletkce powlekanej, co odpowiada 2,5% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Połączenie z innymi inhibitorami syntetazy prostaglandyn nie jest zalecane ze względu na szkodliwość terapii skojarzonej i brak dowodów na korzyści terapeutyczne.

Leki przeciwzakrzepowe

NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy

Kliniczne dane farmakodynamiczne wskazują, że jednoczesne przyjmowanie naproksenu przez okres dłuższy niż jeden dzień, może osłabiać wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na aktywność płytek krwi, co może trwać do kilku dni po zaprzestaniu stosowania naproksenu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Inne leki przeciwbólowe, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2

Należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej NLPZ (w tym aspiryny, ibuprofenu), ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Inhibitory agregacji płytek krwi i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy

Zwiększone ryzyko owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy lub cholestyramina

Jednoczesne podawanie leków zobojętniających sok żołądkowy lub cholestyraminy może opóźnić wchłanianie naproksenu, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu może opóźnić wchłanianie naproksenu, ale nie wpływa na stopień wchłaniania.

Pochodne hydantoiny lub pochodne sulfonylomocznika

Naprosken sodowy prawie całkowicie wiąże się z białkami osocza, dlatego należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania pochodnych hydantoiny lub pochodnych sulfonylomocznika, ponieważ te produkty lecznicze również wiążą się z białkami osocza. Pacjenci przyjmujący jednocześnie naprosken i hydantoinę, sulfonamidy lub pochodne sulfonylomocznika, powinni być w razie potrzeby obserwowani pod kątem dostosowania dawki.

Probenecyd

Jednoczesne podawanie probenecydu zwiększa stężenie naproksenu w osoczu i wyraźnie wydłuża okres półtrwania w osoczu.

Metotreksat

Podczas leczenia skojarzonego z naproksenem obserwowano znaczny wzrost toksyczności metotreksatu. Mechanizm interakcji nie został wyjaśniony; pewną rolę może odgrywać zmniejszenie klirensu nerkowego metotreksatu.

Należy unikać leczenia skojarzonego naproksenem i metotreksatem.

Lit

Stężenie litu w osoczu zwiększa się podczas jednoczesnego podawania litu i naproksenu sodowego.

Leki moczopędne i inne leki przeciwnadciśnieniowe

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania naproksenu z lekami moczopędnymi, ponieważ może wystąpić osłabienie działania moczopędnego. Zgłaszano, że działanie natriuretyczne furosemidu jest hamowane przez niektóre leki z tej klasy. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko nefrotoksyczności NLPZ.

Naprosken i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie leków przeciwnadciśnieniowych.

Inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II

Jednoczesne stosowanie NLPZ z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4). Może to spowodować ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle odwracalna. Dlatego takie połączenia należy stosować z zachowaniem ostrożności, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo po jego zakończeniu.

Steroidy

Jeśli podawanie steroidów zostanie zmniejszone lub odstawione podczas leczenia naproksenem, zmniejszanie dawki steroidu musi być powolne, a pacjentów należy ściśle monitorować w celu wykrycia wszelkich objawów działań niepożądanych, w tym niewydolności nerek lub zaostrzenia objawów zapalenia stawów.

Zydowudyna

Badania *in vitro* wykazały, że naprosken może wpływać na metabolizm zydowudyny (AZT). Jednak w małym badaniu dotyczącym jednoczesnego stosowania naproksenu i AZT przez 4 dni nie zaobserwowano istotnych zmian w stężeniu AZT i jego glukuronidowego metabolitu w surowicy. Kliniczne znaczenie długotrwałego jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych nie jest znane.

Cyklosporyna

Inhibitory syntetazy prostaglandyn, takie jak naprosken, mogą powodować zwiększoną nefrotoksyczność cyklosporyny ze względu na ich wpływ na prostaglandyny nerkowe.

Interakcja chemiczna

Przed wykonaniem badań funkcji kory nadnerczy zaleca się przerwanie leczenia naproksenem sodowym na 48 godzin przed wykonaniem badania, ponieważ możliwe jest zaburzenie wyników niektórych testów na oznaczenie steroidów 17-ketogennych. Możliwe jest również zakłócenie oznaczeń kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zahamowanie syntezy prostaglandyny może mieć niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka i (lub) płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień oraz wad wrodzonych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyny we wczesnej ciąży. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Przyjmuje się, że ryzyko spowodowane jest zwiększeniem dawki i czasu trwania terapii. U zwierząt, stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyny skutkowało 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 sodowego może powodować małowodzie spowodowane zaburzeniami czynności nerek u płodu. Może to wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po przerwaniu leczenia. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustępowała po zaprzestaniu leczenia. Dlatego naproksenu nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, ciąży z wyjątkiem przypadków koniecznych. Jeśli naproksen sodowy stosowany jest u kobiet planujących ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być najmniejsza a okres leczenia możliwie najkrótszy. Przez kilka dni po ekspozycji na naproksen sodowy, począwszy od 20. tygodnia ciąży, należy rozważyć monitorowanie prenatalne pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. Należy przerwać podawanie naproksenu sodowego w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

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

- działanie toksyczne na serce i płuca (przedwczesne zwężenie i (lub) zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenie czynności nerek (patrz powyżej);

Matkę i noworodka pod koniec ciąży naraża również na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwpłytkowe, który może wystąpić nawet po bardzo małych dawkach;
- zahamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnionym lub przedłużonym porodem.

W związku z tym stosowanie naproksenu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Naproksen wykryto w mleku kobiet karmiących piersią w stężeniu około 1% w osoczu. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych z hamującym działaniem prostaglandyn u noworodków. Naproksenu sodowego nie należy stosować w okresie 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 ustępują po zaprzestaniu leczenia

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Apo-Napro Forte nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak naproksen sodowy może powodować senność, zawroty głowy, bezsenność, zmęczenie, zaburzenia widzenia lub depresję podczas leczenia tym produktem leczniczym. Pacjenci, u których występują te lub inne podobne objawy, muszą zachować ostrożność podczas wykonywania czynności wymagających dużej uwagi.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane mają charakter żołądkowo-jelitowy. Mogą wystąpić wrzody trawienne, perforacje lub krwawienia z przewodu pokarmowego, niekiedy zakończone zgonem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu leczniczego zgłaszano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, krew w stolcu, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia okrężnicy i chorobę Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Zaobserwowano następujące działania niepożądane. Częstość wymieniono zgodnie z następującą klasyfikacją: 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wybroczyny, zmniejszona zdolność płytek krwi do agregacji, wydłużony czas krwawienia		Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu, niedokrwistość aplastyczna lub hemolityczna, małopłytkowość, granulocytopenia, agranulocytoza, eozynofilia, leukopenia		Zwiększone ciśnienie krwi
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia psychiczne			Bezsenna, nerwowość, euforia, nietypowe sny, zaburzenia koncentracji, zaburzenia funkcji poznawczych, depresja o nasileniu łagodnym, dezorientacja		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, senność, uczucie pustki	Parestezje	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych, obrzęk		

	w głowie		naczynioruchowy, drgawki		
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Niewyraźne widzenie	Zmętnienie rogówki, zapalenie brodawkowe, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego		
Zaburzenia ucha i błędniaka	Szumy uszne	Zawroty głowy, zaburzenia słuchu	Utrata słuchu		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca			Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe					Zapalenie naczyń, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność		Obrzęk płuc, eozynofilowe zapalenie płuc, astma		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zgaga, nudności, dyskomfort w nadbrzuszu lub brzuchu, zaparcia	Wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzody trawienne, zapalenie jamy ustnej (rzadko wrzodziejące), pragnienie, niestrawność, biegunka	Perforacja przewodu pokarmowego, wrzody inne niż trawienne, zapalenie okrężnicy, zapalenie przełyku, krwiste wymioty, zapalenie trzustki, uczucie suchości w jamie ustnej, podrażnienie gardła		Po podaniu zgłaszano występowanie wrzodów żołądka, wzdęć, ból brucha, krwi w stolcu, wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej, zaostrenia zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego- Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Uszkodzenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz lub fosfatazy zasadowej, żółtaczką, zapalenie wątroby, w niektórych		

			przypadkach zakończonych zgonem		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wykwity skórne, świąd	Plamica	Łysienie, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, reakcje nadwrażliwości na światło, w tym późna porfiria skórna, późna porfiria skórna i pęcherzowe oddzielanie się naskórka, rumień guzowaty, liszaj płaski, wysypka krostkowa, „wykwity polekowe”	Reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Oslabienie mięśni, bóle mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Częstomocz, białkomocz, kłębuszkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych, zespół nerczycowy, niewydolność nerek, krwiomocz, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Niepłodność kobieca	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Pocenie się	Zmęczenie, gorączka		

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

Dane z badań klinicznych i dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie niektórych NLPZ, zwłaszcza w dużych dawkach i przez długi czas, może wiązać się z niewielkim zwiększeniem ryzyka występowania tętnicznych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

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 naproksenu obejmują: nudności, wymioty, ból w okolicy żołądka, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, senność, zawroty głowy, dezorientację, biegunkę, przemijające zmiany czynności wątroby, hipoprotrombinemię, niewydolność nerek, bezdech i kwasicę metaboliczną. Ponieważ naproksen sodowy jest szybko wchłaniany, należy wziąć pod uwagę, że wysokie stężenie naproksenu we krwi może wystąpić w krótkim czasie. U niektórych pacjentów występowały napady padaczkowe, ale ich związek z produktem leczniczym jest nieznan.

Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. Po przyjęciu NLPZ może wystąpić nadciśnienie tętnicze, depresja oddechowa lub śpiączka, ale zdarza się to rzadko.

Zgłaszano reakcje anafilaktyczne po terapeutycznym przyjęciu NLPZ, które mogą wystąpić po przedawkowaniu.

Leczenie

W pierwszej kolejności leczenie polega na zapobieganiu wchłaniania przez płukanie, a następnie podawaniu wody lub napoju owocowego z węglem aktywnym (adsorbent) i 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 pod kątem możliwego wystąpienia ciężkiej kwasicy metabolicznej.

Dalsze leczenie ma charakter podtrzymujący i objawowy.

Wymuszona diureza, alkalizacja moczu, hemodializa i hemoperfuzja nie zmniejszają stężenia naproksenu w osoczu ze względu na silne wiązanie z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Naproksen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym 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.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Naprosken sodowy jest łatwo rozpuszczalny w wodzie. Jest praktycznie całkowicie wchłaniany. Wchłanianie zachodzi w przewodzie pokarmowym, a maksymalne stężenie w osoczu osiągnęte jest po 1-2 godzinach. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu może opóźnić wchłanianie naproksenu, ale nie wpływa na stopień wchłaniania.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji naproksenu wynosi 0,16 L/kg masy ciała, a w przypadku dawek terapeutycznych wiąże się z albuminami surowicy z szybkością ponad 99%. W dawkach przekraczających 500 mg na dobę dochodzi do utraty proporcjonalności w wyniku zwiększenia klirensu spowodowanego wysyceniem wiązania z białkami przy dużych dawkach. Jednak stężenie niezwiązanego naproksenu nadal wzrasta proporcjonalnie do dawki.

Stan równowagi osiągnęty jest po 3-4 dniach.

Naprosken przenika do płynu maziowego, przenika przez łożysko i jest wykrywalny w mleku karmiących matek w stężeniu około 1% stężenia w osoczu.

Metabolizm

Naprosken jest intensywnie metabolizowany w wątrobie do 6-O-desmetylonaproksenu.

Eliminacja

Około 95% dawki naproksenu sodowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem (< 1%) w postaci 6-O-desmetylonaproksenu (< 1%) lub jego koniugatów (66%-92%). Szybkość wydalania metabolitów i koniugatów prawie całkowicie odpowiada szybkości zaniku leku w osoczu. Tylko 3% lub mniej jest wydalane z kałem.

Klirens naproksenu wynosi około 0,13 mL/min/kg. Jego okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 14 godzin, niezależnie od postaci chemicznej lub preparatu.

Farmakokinetyka w sytuacjach szczególnych

Niewydolność nerek

Biorąc pod uwagę, że zarówno naprosken, jak i jego metabolity są w dużej mierze eliminowane przez nerki, w przypadku niewydolności nerek może dojść do kumulacji. Eliminacja naproksenu jest zmniejszona u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 mL/min) klirens naproksenu jest większy niż oszacowano na podstawie jedynie stopnia zaburzenia nerek.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny naproksenu u dzieci w wieku od 5 do 16 lat jest podobny do obserwowanego u dorosłych, nawet jeśli klirens u dzieci jest większy. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki naproksenu u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

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

Mutagenność

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

Płodność

Naprosken nie wpływał na płodność szczurów po podaniu doustnym w dawkach 30 mg/kg na dobę samcom i 20 mg/kg na dobę samicom.

Działanie teratogenne

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

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 leczniczych i wykazano go u ciężarnych samic szczura po podaniu aspiryny i indometacyny.

U zwierząt podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało zwiększenie częstości strat przed- i poimplantacyjnych oraz śmiertelności zarodków i płodów. Ponadto u zwierząt, które otrzymywały inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, odnotowano wzrost częstości występowania różnych wad wrodzonych, w tym wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Powidon

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 8000

Indygokarmin, lak aluminiowy (E 132)

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

Tabletki produktu leczniczego Apo-Napro Forte są dostępne w przezroczystych blistrach z folii PVC/Aclar/Aluminium zawierających po 20, 30 i 60 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO