

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anapran EC, 250 mg, tabletki dojelitowe
Anapran EC, 500 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Anapran EC, 250 mg, tabletki dojelitowe
Każda tabletka dojelitowa zawiera 250 mg naproksenu.

Anapran EC, 500 mg, tabletki dojelitowe
Każda tabletka dojelitowa zawiera 500 mg naproksenu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Anapran EC, 250 mg, tabletki dojelitowe
Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy około 10 mm.

Anapran EC, 500 mg, tabletki dojelitowe
Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy około 13 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Anapran EC jest wskazany w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ostrych zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz bolesnego miesiączkowania, u pacjentów powyżej 16 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Działania niepożądane można zminimalizować stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres potrzebny do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.4.).

Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dawki zalecanej, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Dorośli

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

Zalecana dawka to od 500 mg do 1000 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin. Jeśli wymagana jest dawka 1000 mg na dobę zaleca się przyjmowanie po jednej tabletce 500 mg dwa razy na dobę lub dwóch tabletek po 500 mg w dawce pojedynczej (rano albo wieczorem).

W następujących przypadkach zaleca się zastosowanie dawki nasycającej 750 mg lub 1000 mg na dobę w ostrej fazie choroby:

- a) u pacjentów, u których występuje silny ból w nocy i (lub) sztywność poranna,
- b) u pacjentów, którzy uprzednio stosowali duże dawki innego leku przeciwreumatycznego,

u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, u których ból jest dominującym objawem choroby.

Ostre zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i bolesne miesiączkowanie

Dawka początkowa wynosi 500 mg jednorazowo, następnie 250 mg co 6 do 8 godzin, zależnie od potrzeb. Maksymalna dawka dobową po pierwszym dniu leczenia wynosi 1250 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach wykazano, 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 produktu leczniczego Anapran EC.

Tak, jak w przypadku innych produktów leczniczych stosowanych u pacjentów w podeszłym wieku wskazane jest przyjmowanie produktu w najmniejszej skutecznej dawce i przez możliwie najkrótszy okres, ponieważ pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych.

Pacjentów z tej grupy należy okresowo monitorować w kierunku wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego podczas leczenia lekami z grupy NLPZ.

Wpływ ograniczonej eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4.)

Dzieci i młodzież

Ze względu na nieodpowiednią moc produktu leczniczego, Anapran EC nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 16 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki. Produkt leczniczy Anapran EC jest przeciwwskazany u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, ponieważ obserwowano akumulację metabolitów naproksenu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.3).

Lekarz powinien weryfikować postępy leczenia w regularnych odstępach czasowych i zalecić jego przerwanie w razie braku korzyści dla pacjenta.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego w trakcie lub po posiłku.

Produkt leczniczy Anapran EC należy połykać w całości, nie kruszyć i nie rozgryzać tabletki.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na naproksen, naproksen sodowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1),
- lek przeciwwskazany u osób, u których stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych wywoływało objawy alergii: napad astmy oskrzelowej, zapalenie błony śluzowej nosa, polipy nosa lub pokrzywkę,
- czynna lub w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (dwa lub więcej wyraźnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia),
- przypadki krwawień lub perforacji przewodu pokarmowego, związane z przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych w wywiadzie,
- ciężka niewydolność serca, wątroby lub nerek,
- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej). W celu wykrycia ewentualnych objawów niepożądanych,

pacjenci długotrwale przyjmujący niesteroidowe leki przeciwzapalne, powinni być poddawani regularnym kontrolom lekarskim.

Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci osłabieni podczas stosowania leków z grupy NLPZ są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, zwłaszcza krwawienia i owrzodzenia, które mogą być śmiertelne. Długotrwale stosowanie leków z grupy NLPZ u tych pacjentów nie jest zalecane. Jeśli konieczne jest leczenie długotrwale, pacjenci powinni być poddani regularnym kontrolom lekarskim.

Przez swoje działanie przeciwgorączkowe i przeciwzapalne produkt leczniczy Anapran EC może maskować objawy gorączki lub zapalenia, zmniejszając ich użyteczność diagnostyczną.

Należy brać pod uwagę ryzyko wystąpienia skurczu oskrzeli u pacjentów z czynną lub występującą w wywiadzie astmą oskrzelową lub chorobą alergiczną.

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.

Naproksen zmniejsza agregację płytek krwi i wydłuża czas krwawienia. Należy to uwzględnić, interpretując wyniki czasu krwawienia u pacjenta.

Mimo, iż nie odnotowano retencji jonów sodu w badaniach wpływu naproksenu na metabolizm, możliwe jest, że pacjenci z osłabioną lub zaburzoną czynnością serca, mogą być w grupie podwyższonego ryzyka podczas stosowania produktu leczniczego Anapran EC.

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, a także ciężkie zdarzenia 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 żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją (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, szczególnie 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 wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne takie, jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku, gdy u pacjenta otrzymującego naproksen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, produkt leczniczy należy odstawić.

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

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.

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 zaburzeniem czynności nerek, zaburzeniem czynności serca, zaburzeniami czynności wątroby, pacjenci przyjmujący leki moczopędne oraz pacjenci w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ naproksen jest w dużym stopniu (95%) wydalany z moczem w wyniku przesączania kłębuszkowego, należy zachować szczególną ostrożność podając go pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. U tych pacjentów zaleca się kontrolowanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi i (lub) klirensu kreatyniny. Produkt leczniczy Anapran EC jest przeciwwskazany u pacjentów z klirens kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min.

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

U niektórych pacjentów, szczególnie ze zmniejszonym przepływem nerkowym, np. u pacjentów z nadmierną utratą płynu pozakomórkowego, marskością wątroby, stosujących dietę z ograniczoną zawartością sodu, zastoinową niewydolnością serca, wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek, należy kontrolować czynność nerek przed i podczas leczenia produktem leczniczym Anapran EC. Dotyczy to także pacjentów w podeszłym wieku, u których może występować zaburzenie czynności nerek, oraz pacjentów stosujących leki moczopędne. U tych pacjentów należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego, aby zapobiec potencjalnemu kumulowaniu się metabolitów naproksenu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, takimi jak przewlekła choroba alkoholowa wątroby i 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.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub stosujących leki wpływające na homeostazę krwi, gdy stosuje się jednocześnie produkty zawierające naproksen.

Mogą one zwiększyć krwawienie u pacjentów z nasilonym ryzykiem krwawienia lub stosujących leki przeciwzakrzepowe, takie jak pochodne dikumarolu.

Reakcje anafilaktyczne (rzekomoanafilaktyczne)

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

Kortykosteroidy

Jeżeli jest konieczne dawkowanie lub odstawienie kortykosteroidu, stosowanego jednocześnie z naprokselem, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidu. Jednocześnie należy dokładnie monitorować pacjenta w kierunku wystąpienia objawów działań niepożądanych, w tym niewydolności nadnerczy i zaostrzenia objawów zapalenia stawów.

Zaburzenia widzenia

W badaniach nie wykazano zaburzeń widzenia związanych ze stosowaniem naproksenu.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki z grupy NLPZ obserwowano zaburzenia oka, dotyczące zapalenia i obrzęku tarczy nerwu wzrokowego oraz pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego. Wprawdzie nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego z naprokselem, jednak zaleca się, aby każdego pacjenta, u którego wystąpią zaburzenia widzenia poddać badaniu okulistycznemu.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca z zatrzymaniem płynów i obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie inhibitorów cyklooksygenazy i niektórych NLPZ (zwłaszcza w dużych dawkach i długotrwale) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar). Mimo że z danych wynika, że stosowanie naproksenu (w dawce dobowej 1000 mg) wiąże się z małym ryzykiem, jednak całkowicie ryzyka tego nie można wykluczyć.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni naprokselem wyłącznie po rozpatrzeniu korzyści i ryzyka. Należy podobnie postępować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

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).

Zaburzenia skóry

Bardzo rzadko, u pacjentów leczonych lekami z grupy NLPZ odnotowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, niektórych śmiertelnych, w tym złuszczone 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.

Środki ostrożności dotyczące płodności

Stosowanie naproksenu, tak, jak w przypadku każdego innego leku hamującego syntezę cyklooksygenazy/prostagalindyn, 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.

Połączenia z lekami z grupy NLPZ

Jednoczesne stosowanie naproksenu z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 nie jest zalecane z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, charakteryzujących tę grupę leków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Ze względu na duży stopień wiązania naproksenu z białkami osocza, należy monitorować pacjentów stosujących jednocześnie pochodne hydantoiny, leki przeciwzakrzepowe lub sulfonamidy wiążące się w dużym stopniu z białkami osocza, pod kątem wystąpienia przedawkowania tych leków. Pacjenci przyjmujący jednocześnie produkt leczniczy Anapran EC i pochodne hydantoiny, sulfonamidy czy pochodne sulfonilomocznika, powinni być obserwowani pod kątem konieczności dostosowania dawkowania.

Stosowanie leków z grupy NLPZ w skojarzeniu z lekami przeciwzakrzepowymi takimi, jak: warfaryna czy heparyna uważa się za niebezpieczne, jeśli nie jest prowadzone pod ścisłą kontrolą lekarza, ponieważ leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.4).

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

Nie obserwowano interakcji między naprokselem 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.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Anapran EC z lekami moczopędnymi, z uwagi na możliwość obniżenia ich działania moczopędnego. Donoszono o hamowaniu moczopędnego działania furosemidu przez niektóre leki z grupy NLPZ.

Leki moczopędne mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia działania nefrotoksycznego związanego ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.

Odnotowano także zmniejszenie klirensu nerkowego jonów litu, prowadzące do zwiększenia stężenia litu w surowicy.

Naproxen podobnie jak inne leki z grupy NLPZ może zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe leków przeciwnadciśnieniowych, a także zwiększać ryzyko zaburzenia czynności nerek związane ze stosowaniem inhibitorów acetylocholinoesterazy (ACE).

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

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania naproksenu z metotreksatem z uwagi na możliwość zwiększenia jego toksyczności. Podobnie, jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych odnotowano zmniejszenie kanalikowego wydalania metotreksatu w modelu zwierzęcym.

Leki z grupy NLPZ stosowane jednocześnie z glikozydami nasercowymi mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać współczynnik przesączania kłębuszkowego glikozydów nasercowych (ang. GFR) i zwiększać ich stężenie w osoczu.

Podobnie, jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania naproksenu z cyklosporyną z uwagi na zwiększenie ryzyka działania nefrotoksycznego.

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

Podobnie, jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania naproksenu z kortykosteroidami z uwagi na zwiększone ryzyko owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego lub krwawienia.

Badania na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększyć ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem chinolonów. U pacjentów stosujących jednocześnie leki z grupy NLPZ i chinolonów może wystąpić zwiększone ryzyko drgawek.

Równoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ z lekami przeciwagregacyjnymi i nieselektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRIs) może zwiększać ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Istnieje zwiększone ryzyko działania nefrotoksycznego podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i takrolimusa.

Istnieje zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i zydowudyny. Udowodniono, że u HIV-dodatnich pacjentów z hemofilią leczonych jednocześnie zydowudyną i ibuprofenem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku do stawu i krwiaka.

Sugeruje się, przerwanie leczenia produktem leczniczym Anapran EC na 48 godzin przed badaniem czynności nadnerczy, gdyż może ono zaburzać oznaczanie 17-ketosteroidów. Naproksen może także utrudniać oznaczanie kwasu 5-hydroksy-3-indoliloctowego w moczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Odnotowano wrodzone nieprawidłowości w związku z podawaniem leków z grupy NLPZ u ludzi; chociaż występują one niezbyt często i bez jakichkolwiek dostrzegalnych objawów. Podobnie jak inne leki z tej grupy, naproksen może opóźniać akcję porodową u zwierząt oraz wywierać negatywny wpływ na układ krążenia płodu (ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego). Stosowanie produktu leczniczego Anapran EC podczas trzech ostatnich miesięcy ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nie należy stosować leków z grupy NLPZ w czasie pierwszych dwóch trymestrów ciąży lub podczas porodu, o ile spodziewana korzyść dla matki nie przewyższa potencjalnego ryzyka dla płodu.

Poród

Produkty lecznicze zawierające naproksen nie są zalecane w okresie porodu, ponieważ, z uwagi na swoje właściwości hamowania syntezy prostaglandyn, naproksen może wywierać negatywny wpływ na układ krążenia płodu, zmniejszać czynność skurczową macicy oraz zwiększać skłonność do wystąpienia krwawienia u matki i dziecka.

Karmienie piersią

Stwierdzono obecność naproksenu w mleku kobiet karmiących piersią, z tego względu nie należy stosować naproksenu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Stosowanie naproksenu podobnie jak innych leków z grupy NLPZ może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet. Stosowanie produktu leczniczego Anapran EC u kobiet planujących zajść w ciążę nie jest zalecane. Patrz punkt 4.4 dotyczący płodności u kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów po zastosowaniu produktu leczniczego Anapran EC mogą występować: senność, zawroty głowy, bezsenność, zmęczenie, zaburzenia widzenia lub depresja. Jeśli pacjent stwierdzi wystąpienie tych lub podobnych objawów, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Stwierdzono występowanie następujących działań niepożądanych po zastosowaniu naproksenu i innych leków z grupy NLPZ.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1,000 do ≤1/100)	Rzadko (≥1/10,000 do ≤1/1,000)	Bardzo rzadko (≤1/10,000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				niedokrwistość hemolityczna	granulocytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza	niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, eozynofilia, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				alergia i reakcje nadwrażliwości ¹ , anafilaksja		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				hiperkaliemia		
Zaburzenia psychiczne		stan splątania	depresja, zaburzenia funkcji poznawczych, bezsenność, niezdolność koncentracji, zaburzenia snu			omamy
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, senność, bóle głowy			drgawki, aseptyczne zapalenie opon mózgowych ²	parestezje, złe samopoczucie, zaostrzenie choroby Parkinsona, zawroty głowy (uczucie pustki w głowie) pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia				zmętnienie rogówki, wewnątrzgałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne		zaburzenia słuchu		zawroty głowy
Zaburzenia serca		obrzęki, niewydolność serca	kołatanie serca			zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia				zapalenie		nadciśnienie

naczyniowe ³				naczyń		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma, eozynofilowe zapalenie płuc		duszność, obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, zaparcia	wymioty, biegunka, niestrawność	perforacje, krwawienie z przewodu pokarmowego ⁴ krwawe wymioty, smoliste stolce	wrzodziejące zapalenie jamy ustnej	zapalenie trzustki	zgaga, uczucie dyskomfortu lub ucisku w jamie brzusznej, owrzodzenie żołądka i jelit o charakterze nietrawiennym zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, wrzody trawienne, wzdęcia z oddawaniem gazów, zaostrenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Crohna, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zapalenie wątroby (w tym przypadki śmiertelne), żółtaczka		nieprawidłowe wyniki badania enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ⁵		wysypki skórne, świąd, plamica	pokrzywka, reakcje fotosensybilizacji	wypadanie włosów, pseudo-porfiria	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pęcherzowe oddzielanie się naskórka	wybroczyny, nadmierna potliwość, rumień guzowaty, reakcje pęcherzowe, układowy toczень rumieniowaty, złuszczone zapalenie skóry, liszaj płaski
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				bóle mięśniowe, osłabienie mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					kłębuszkowe zapalenie nerek, krwimocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych, zespół nerczycowy	niewydolność nerek, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy
Zaburzenia układu						zaburzenia

rozrodczego i piersi						płodności u kobiet
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		uczucie zmęczenia				gorączka, złe samopoczucie

¹Reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu leków z grupy NLPZ były obserwowane zarówno u pacjentów bez jak i z historią reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu leków z grupy NLPZ. Mogą składać się na nie: (a) nieswoiste reakcje alergiczne i anafilaksja (b) reakcje ze strony dróg oddechowych takie, jak astma, zaostrzenie istniejącej astmy, skurcz oskrzeli lub duszność lub (c) różnorodne zaburzenia skórne, w tym wysypki różnego rodzaju, świąd, pokrzywka, plamica, obrzęk naczynioruchowy i rzadziej złuszczenia oraz pęcherzowe dermatozy (włączając martwicę naskórka oraz rumień wielopostaciowy).

²Zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi chorobami o charakterze autoimmunologicznym, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, z objawami takimi jak sztywność karku, bóle głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja (patrz punkt 4.4).

³Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie inhibitorów cyklooksygenazy i niektórych NLPZ (szczególnie w dużych dawkach przez długi okres czasu) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).

⁴Czasem ze skutkiem śmiertelnym, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

⁵Jeśli wystąpią objawy takie, jak: kruchość skóry, pęcherze lub inne objawy wskazujące na pseudoporfirię lek należy odstawić i uważnie obserwować pacjenta.

4.9 Przedawkowanie

Objawy obejmują: ból głowy, zgagę, nudności, wymioty, ból nadbrzuszy, krwawienie z przewodu pokarmowego, rzadko biegunka, dezorientacja, pobudzenie, senność, zawroty głowy, szum w uszach, omdlenia. W przypadku znacznego przedawkowania możliwe jest wystąpienie ostrej niewydolności nerek i uszkodzenia wątroby.

Objawy depresji oddechowej lub śpiączka mogą wystąpić po zażyciu niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ale są rzadkie.

W jednym przypadku przedawkowania naproksenu, stwierdzono przemijające wydłużenie czasu protrombinowego z powodu hipoprotrombinemii, wywołanej prawdopodobnie selektywnym hamowaniem syntezy zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia.

W kilku przypadkach stwierdzono u pacjentów wystąpienie drgawek, nie potwierdzono jednak czy było ono zależne od podania naproksenu. Nie ustalono zagrażającej życiu dawki naproksenu.

Jeśli jest to konieczne pacjenci powinni być leczeni objawowo. W czasie jednej godziny po przyjęciu potencjalnie toksycznej ilości naproksenu należy rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego. Alternatywnie, u pacjentów dorosłych należy rozważyć płukanie żołądka w czasie jednej godziny od potencjalnie zagrażającego życiu przedawkowania.

Należy zapewnić prawidłową ilość moczu wydalonego w jednostce czasu.

Należy dokładnie monitorować czynność nerek i wątroby.

Należy monitorować pacjentów przez co najmniej cztery godziny po przyjęciu potencjalnie toksycznej ilości naproksenu.

Przeprowadzenie badań innych parametrów jest uwarunkowane od stanu klinicznego pacjenta.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego. Kod ATC: M 01 AE 02

W klasycznym modelu badań na zwierzętach wykazano właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe naproksenu. Wykazuje on swoje działanie przeciwzapalne, nawet u zwierząt z chirurgicznie usuniętym nadnerczem, co wskazuje, że działanie naproksenu nie wynika z działania poprzez oś przysadka-nadnercza. Podobnie jak inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych naproksen hamuje syntetazę prostaglandyn i podobnie jak w przypadku innych leków z tej grupy dokładny mechanizm jego działania przeciwzapalnego nie jest znany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Naproksen wchłania się całkowicie z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w surowicy po 2 – 4 godzinach. We krwi występuje głównie w postaci niezmienionej, w znacznym stopniu wiązany z białkami osocza. Okres półtrwania w osoczu wynosi od 12 do 15 godzin, a stan równowagi stężenia występuje w okresie trzech dni od rozpoczęcia stosowania w dwóch dawkach podzielonych na dobę. Pokarm i większość leków zobojętniających kwas solny nie wpływają w istotnym stopniu na jego wchłanianie. Naproksen jest niemal całkowicie wydalany z moczem. Większość leku jest wydalana w postaci produktów sprzęgania naproksenu, niewielka część w postaci niezmienionej. Metabolizm naproksenu u dzieci jest podobny do metabolizmu u dorosłych. U pacjentów z przewlekłą chorobą alkoholową wątroby całkowite stężenie naproksenu w osoczu jest mniejsze, natomiast zwiększa się stężenie naproksenu niezwiązanego z białkami osocza. U pacjentów w podeszłym wieku stężenie całkowite nie zmienia się, podczas gdy stężenie niezwiązanego naproksenu jest zwiększone.

W przypadku naproksenu podawanego w postaci dojelitowych tabletek powlekanych, czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy ulega wydłużeniu w porównaniu z tym obserwowanym po podaniu zwykłych tabletek. Jednak średnie wartości pola powierzchni pod wykresem stężeń, a co za tym idzie biodostępność, są jednakowe. Tabletki zatem zachowują się tak, jak należałoby się spodziewać w przypadku leku, który ulega rozpadowi dopiero po osiągnięciu jelita cienkiego, w którym rozpad jest szybki i całkowity.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Karcynogeność

Naproksen był podawany szczurom z linii Sprague-Dawley przez 24 miesiące w dawkach 8, 16 oraz 24 mg/kg mc./dobę. Nie wykazano karcynogennego działania naproksenu na szczury.

Mutageność

Nie stwierdzono mutagenności w odniesieniu do *Salmonella typhimurium* (5 linii komórkowych), *Sachharomyces cerevisiae* (1 linia komórkowa), oraz w teście chłoniaka u myszy.

Wpływ na płodność

Naproksen nie wpływał na płodność u szczurów, podawany w dawce 30mg/kg mc./dobę samcom oraz w dawce 20mg/kg mc./dobę samicom.

Teratogenność

Naproxsen podawany w dawce 20mg/kg mc./dobę nie wykazywał działania teratogennego w przebiegu procesu organogenezy u szczurów i królików.

Okres okołoporodowy/poporodowy

Doustne podanie ciężarnym samicom szczura naproksenu w dawkach 2, 10, 20 mg/ kg mc./dobę w trzecim trymestrze ciąży prowadziło do zaburzeń przebiegu porodu. Jest to znany wpływ działania tej grupy leków, obserwowany także po podaniu kwasu acetylosalicylowego czy indometacyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Powidon K 90

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Trietylu cytrynian

Talk

Symetykon emulsja

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. Każdy blister zawiera 10 tabletek dojelitowych.

Opakowanie zawiera: 20 (2 blistry x 10 tabletek) lub 60 (6 blistrów x 10 tabletek) tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Sp. z o.o.

Pieńków 149

- 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**