

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 1 g 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 1 g 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,
- c) 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. W celu zapoznania się z wpływem 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 rozgniatać tabletki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naproksen, naproksen sodowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna lub w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka lub czynne krwawienie z żołądka i(lub) jelit (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 nerek, wątroby lub serca.
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Ze względu na ryzyko wystąpienia krzyżowych reakcji alergicznych nie należy podawać naproksenu pacjentom, u których w wywiadzie po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych wystąpiły objawy astmy, zapalenie błony śluzowej nosa, polipy nosa lub pokrzywka. Reakcje te mogą potencjalnie doprowadzić do śmierci. U takich pacjentów donoszono o występowaniu ciężkich reakcji anafilaktycznych po podaniu naproksenu.

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 zamieszczony 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 żółtaczka 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.

Naproxen 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, lub ciężkimi zdarzeniami dotyczącymi 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 produkt leczniczy Anapran EC 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 Leśniowskiego-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, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny-II oraz pacjenci w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności 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, dodatkowo należy u tych pacjentów prowadzić odpowiednie nawadnianie. Produkt leczniczy Anapran EC jest przeciwwskazany u pacjentów z klirensem 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 zmniejszenie dawki 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. Anapran EC należy odstawić w przypadku wystąpienia wysypki skórnej, zmian chorobowych dotyczących błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

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 opóźniać 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 sulfonoamidy 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).

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, w tym inhibitory cyklooksygenazy-2: należy unikać jednoczesnego stosowania 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 naproksenem 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. Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub antagonistami receptora angiotensyny II może zwiększać

ryzyko zaburzeń czynności nerek, szczególnie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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 chinolony 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 opóźnić 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 produktu leczniczego Anapran EC u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Stosowanie naproksenu, podobnie jak innych leków, o których wiadomo, że hamują syntezę cyklooksygenazy / prostaglandyn, może upośledzać płodność i nie jest zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć odstawienie naproksenu.

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.

Zaburzenia żołądka i jelit: Najczęściej odnotowywane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Zgaga, nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, wzdęcia, niestrawność, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej oraz ból w nadbrzuszu. Poważniejszymi reakcjami, które mogą wystąpić są krwawienia z przewodu pokarmowego, czasami zakończone zgonem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4), stany zapalne, owrzodzenia, perforacje i niedrożności górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, smoliste stolce, krwawe wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4), zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie trzustki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Neutropenia, małopłytkowość, granulocytopenia wraz z agranulocytozą, eozynofilia, leukopenia, niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna.

Zaburzenia układu immunologicznego: Zgłaszano reakcje nadwrażliwości podczas terapii lekami z grupy NLPZ u pacjentów z lub bez nadwrażliwości na NLPZ. Mogą się na nie składać (a) niespecyficzne reakcje alergiczne i anafilaktyczne (b) reaktywność dróg oddechowych w tym astma, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność, lub (c) mieszane reakcje skórne w tym wysypki różnego rodzaju, świąd, pokrzywka, plamica, obrzęk naczynioruchowy, rzadziej złuszczenia i pęcherzowe dermatozy (w tym toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i rumień wielopostaciowy).

Zaburzenia metaboliczne i odżywiania: Hiperkaliemia.

Zaburzenia psychiczne: Bezsenność, zaburzenia snu, depresja, stan splątania, omamy.

Zaburzenia układu nerwowego: Drgawki, zawroty głowy, ból głowy, uczucie pustki w głowie, senność, parestezje, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia koncentracji i zaburzenia czynności poznawczych. Aseptyczne zapalenie opon mózgowych (zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami autoimmunologicznymi takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) z objawami takimi jak sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka i dezorientacja (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka: Zaburzenia widzenia, zmętnienie rogówki, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego.

Zaburzenia ucha i błędnika: Szumy uszne, zaburzenia słuchu, w tym upośledzenie słuchu, zawroty głowy.

Zaburzenia serca: Obrzęki, kołatanie serca, niewydolność serca i zastoinowa niewydolność serca.

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

Zaburzenia naczyniowe: Nadciśnienie, zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Dusznność, astma; eozynofilowe zapalenie płuc; obrzęk płuc.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Żółtaczką, zapalenie wątroby (w tym przypadki śmiertelne), nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Wysypki skórne, w tym wysypka polekowa, swędzenie (świąd), pokrzywka, wybroczyny, plamica, pocenie się. Łysienie, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, liszaj płaski, reakcje pęcherzowe, toczeń rumieniowaty układowy, martwica naskórka, bardzo rzadko toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, nadwrażliwość na światło (w tym porfiria późna skórna „pseudoporfiria”), lub rzadko pęcherzowe oddzielanie się naskórka.

Jeżeli pojawiają się kruchość skóry, pęcherze skórne lub inne objawy sugerujące pseudoporfirię, należy przerwać stosowanie leku i monitorować pacjenta.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Bóle i osłabienie mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: W tym, ale nie wyłącznie: kłębuszkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, krwimocz, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, martwica brodawek nerkowych i niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Zaburzenia płodności u kobiet.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: wzmożone pragnienie, gorączka, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie.

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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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.

Leczenie

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 stężenia 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

Rakotwórczość

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

Mutagenność

Nie stwierdzono mutagenności w odniesieniu do *Salmonella typhimurium* (5 linii komórkowych), *Saccharomyces 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

Naproksen 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 Anapran EC, 250 mg zawiera: 20 (2 blistry x 10 tabletek), 30 (3 blistry x 10 tabletek) lub 60 (6 blistrów x 10 tabletek) tabletek dojelitowych.

Opakowanie Anapran EC, 500 mg 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 Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów, Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Anapran EC, 250 mg, tabletki dojelitowe, Pozwolenie nr: 21048

Anapran EC, 500 mg, tabletki dojelitowe, Pozwolenie nr: 21049

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 marca 2013
Data przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2018

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

26 czerwca 2019