

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТЕРАЛІВ^а (THERALEVE^а)

Склад:

діюча речовина: напроксен натрію;

1 таблетка містить 220 мг напроксену натрію;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, тальк, магнію стеарат;

оболонка таблетки: Opadry blue YS-1-4215 (гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (E 171), макрогол 8000, FD&C Blue No 2 (індигокармін (E 132)) алюмінієвий лаковий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою світло-блакитного кольору, з тисненням «BAYER» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби. Похідні пропіонової кислоти. Напроксен. Код АТХ M01A E02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Чинить знеболювальну, жарознижувальну та протизапальну дію. Тривалість дії - до 12 годин.

Напроксен - неселективний інгібітор ЦОГ, механізм дії якого полягає в інгібуванні ферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Напроксен інгібує утворення ЦОГ-1-залежної тромбосан синтази A₂ (TXA₂), що призводить до зменшення агрегації тромбоцитів та ЦОГ-2-залежного простаглантину (PGI₂), основного медіатора розширення судин. Напроксен інгібує синтез простагландину, що пояснює його знеболювальну та жарознижувальну дію.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Напроксен натрію швидко та практично повністю абсорбується в шлунково-кишковому тракті. Після перорального застосування максимальна концентрація діючої

речовини досягається протягом однієї години. Одночасний прийом їжі може сповільнювати абсорбцію напроксену натрію, проте не впливає на об'єм абсорбції.

Розподіл. Об'єм розподілу напроксену становить 0,16 л/кг. Понад 99 % діючої речовини зв'язуються з альбумінами сироватки крові. При прийомі доз понад 500 мг/добу підвищення рівня в плазмі крові більше не є пропорційним, оскільки через насиченість зв'язування з білками при більш високих дозах відбувається підвищення кліренсу. Незважаючи на це, підвищення рівня незв'язаного напроксену залишається пропорційним прийнятій дозі.

Напроксен потрапляє у синовіальну рідину, долає плацентарний бар'єр та виявляється в грудному молоці жінок, які годують груддю, в концентраціях, що відповідають приблизно 1 % концентрації в плазмі.

Метаболізм. Напроксен метаболізується в печінці, головним чином до 6-О-десметил-напроксену.

Виведення. Приблизно 95 % дози лікарського засобу виділяється із сечею (у вигляді незміненого напроксену, неактивного 6-О-десметил-напроксену або кон'югатів). Незначна кількість ($\leq 3\%$) виділяється з калом.

Кліренс напроксену становить 0,13 мл/хв/кг. Біологічний період напіввиведення з плазми крові – приблизно 14 годин.

Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів

Порушення функції печінки. У пацієнтів зі значно обмеженою функцією печінки може збільшуватися концентрація незв'язаного напроксену в плазмі крові.

Порушення функції нирок. При нирковій недостатності існує можливість накопичення напроксену та його метаболітів, оскільки вони виділяються переважно нирками. Виведення напроксену у пацієнтів зі значно зниженою функцією нирок зменшується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткочасне симптоматичне лікування болю:

- у спині;
- у суглобах та м'язах;
- посттравматичного;
- менструального;
- зубного;
- головного.

А також з метою зниження температури при грипі та застуді.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу лікарського засобу.

Наявність в анамнезі бронхоспазму, кропив'янки або симптомів, схожих на алергію, після прийому ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Третій триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Виразка шлунка та/або дванадцятипалої кишки в активній формі або шлунково-кишкові кровотечі.

Запальні захворювання кишечника (наприклад хвороба Крона, виразковий коліт).

Тяжкі порушення функції печінки (цироз печінки та асцит).

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Тяжка серцева недостатність (клас III–IV за NYHA).

Лікування післяопераційного болю після коронарного шунтування (або використання апарату штучного кровообігу).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасний прийом з антацидами або холестираміном, а також з продуктами харчування може уповільнити всмоктування напроксену та не впливає на об'єм всмоктування.

Через значний рівень зв'язування напроксену з альбумінами плазми теоретично є можливою взаємодія з іншими препаратами, що зв'язують альбумін, наприклад з антикоагулянтами кумаринового ряду, похідними сульфонілсечовини, гідантоїну, іншими НПЗЗ та ацетилсаліциловою кислотою. При одночасному лікуванні гідантоїнами (фенітоїн), сульфонамідами або похідними сульфонілсечовини слід ретельно контролювати стан хворого з огляду на можливу необхідність коригування дози.

Результати клінічних досліджень не засвідчили взаємодії між напроксеном та антикоагулянтами або похідними сульфонілсечовини. Незважаючи на це, при одночасному застосуванні слід дотримуватися обережності, оскільки спостерігалася взаємодія з іншими препаратами цього класу.

Напроксен може уповільнювати необоротне пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Фармакодинамічні дані вказують на те, що пригнічується вплив низьких доз ацетилсаліцилової кислоти на активність тромбоцитів, якщо напроксен приймають одночасно з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти довше, ніж один день. Після відміни напроксену цей ефект може зберігатися ще декілька днів. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома. Лікування напроксеном може обмежувати серцево-судинний захист ацетилсаліцилової кислоти у пацієнтів із ризиком виникнення серцево-судинних захворювань.

При одночасному прийомі з пробенецидом підвищується рівень в крові та подовжується біологічний період напіввиведення напроксену.

Слід з обережністю призначати напроксен та метотрексат, оскільки напроксен та деякі інші НПЗЗ на тваринній моделі зменшували каналцеву секрецію метотрексату, що, ймовірно, посилює їхню токсичність.

Крім того, напроксен може знижувати гіпотензивний ефект бета-блокаторів.

Існують дані про те, що деякі препарати цього класу інгібують натрійуретичний ефект фуросеміду.

Також повідомлялося про інгібування ниркового кліренсу літію, що призводить до підвищення концентрації літію в плазмі крові.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Оскільки напроксен може впливати на певні дослідження щодо визначення вмісту 17-кетостероїдів, лікування необхідно припинити за 48 годин до проведення дослідження функції надниркових залоз. Напроксен може також впливати на визначення вмісту 5-гідроксиіндолоцтової кислоти в сечі.

Напроксен спричиняє оборотне інгібування агрегації тромбоцитів та подовжує тривалість кровотечі. Цей ефект необхідно враховувати під час визначення тривалості кровотечі.

Особливості застосування.

Загальні застереження щодо застосування системних нестероїдних протизапальних засобів

Шлунково-кишкові виразки, кровотечі або перфорації можуть виникнути у будь-який період упродовж лікування із застосуванням НПЗЗ, незалежно від селективності ЦОГ-2, навіть у разі відсутності попередніх симптомів або анамнестичних даних. Щоб мінімізувати цей ризик, лікування слід розпочинати із застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшого періоду часу.

Результати плацебо-контрольованих досліджень засвідчили, що існує підвищений ризик тромботичних серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень у разі застосування певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. Досі невідомо, чи цей ризик прямо залежить від селективності ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗЗ. На даний час немає даних порівняльних клінічних досліджень щодо застосування максимальної дози та тривалого лікування напроксеном, можливість аналогічно підвищеного ризику не може бути виключена. Поки такі дані стануть доступними, слід ретельно оцінювати співвідношення ризику і користі щодо застосування напроксену пацієнтам з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, тютюнопалінням). У зв'язку з цим слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду лікування.

Ниркові ефекти НПЗЗ включають затримку рідини з набряками та/або артеріальною гіпертензією. Тому пацієнтам із серцевою недостатністю та іншими станами, що призводять до затримки рідини, напроксен необхідно застосовувати з обережністю. Уваги також потребують

пацієнти, які одночасно застосовують діуретики або інгібітори АПФ, та пацієнти з підвищеним ризиком виникнення гіповолемії.

Напроксен слід приймати з обережністю або лише за призначенням та під наглядом лікаря в таких випадках:

- пацієнтам літнього віку слід проявляти обережність із загальних медичних міркувань. У пацієнтів літнього віку підвищена концентрація в плазмі напроксену, що не зв'язується з білками, при цьому загальна концентрація залишається незмінною; рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу слабким пацієнтам літнього віку або з низькою масою тіла;
- у пацієнтів, що хворіють або хворіли раніше на бронхіальну астму, застосування напроксену може призвести до розвитку бронхоспазму;
- у разі ниркової недостатності;
- у разі серцевої недостатності;
- при порушеннях функції печінки або печінковій недостатності.

Гематологічні ефекти

Як і інші НПЗЗ, напроксен може зменшувати агрегацію тромбоцитів та подовжувати тривалість кровотечі.

Цей ефект необхідно враховувати при визначенні тривалості кровотечі. Пацієнти, які страждають на порушення коагуляції або приймають медикаментозне лікування, що негативно впливає на гемостаз, повинні знаходитися під ретельним наглядом під час лікування препаратами, що містять напроксен. У пацієнтів з високим ризиком розвитку кровотеч та у пацієнтів, які повністю антикоагульовані (наприклад, із застосуванням похідних дикумаролу), при одночасному застосуванні препаратів, що містять напроксен, може підвищуватися схильність до розвитку кровотеч.

Вплив на нирки

Слід дотримуватися обережності пацієнтам, захворювання яких призводять до зменшення об'єму крові та/або ниркового кровотоку та у яких простагландини нирок відіграють підтримуючу роль у забезпеченні ниркової перфузії. У таких пацієнтів застосування препаратів, що містять напроксен, та інших НПЗЗ може призводити до дозозалежного зменшення утворення простагландинів у нирках та спричиняти декомпенсацію функції нирок або ниркову недостатність. Найвищий ризик цієї реакції у пацієнтів з порушеннями функції нирок, гіповолемією, серцевою недостатністю, порушеннями функції печінки або синдромом сольового виснаження, у пацієнтів, що отримують терапію діуретиками або інгібіторами АПФ, а також у пацієнтів літнього віку. Препарати, що містять напроксен, слід застосовувати таким пацієнтам з більшою обережністю, рекомендується контроль показників креатиніну в сироватці крові та/або кліренсу креатиніну. Щоб запобігти надмірному накопиченню метаболітів напроксену у таких пацієнтів, слід зважити можливість зменшення добової дози.

Напроксен не рекомендується пацієнтам, вихідні показники кліренсу креатиніну яких становлять менше ніж 20 мл/хв, оскільки в таких випадках спостерігається накопичення метаболітів напроксену.

Через значний рівень зв'язування напроксену з білками його концентрація в плазмі не зменшується за допомогою гемодіалізу.

Дерматологічні ефекти

Рідко можуть спостерігатися реакції світлочутливості. Тому під час лікування напроксеном слід зменшити дію сонячного випромінювання (УФ-промені).

Синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та індукована лікарськими засобами еозинofilія з системними симптомами (DRESS), які можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку, були зареєстровані в післяреєстраційному періоді у зв'язку з застосуванням напроксену. При появі ознак і симптомів, що вказують на ці реакції, лікарський засіб слід негайно відмінити. Якщо у пацієнта розвинувся ССД, ТЕН або DRESS при застосуванні напроксену, лікування не можна поновлювати і слід остаточно припинити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані, отримані з епідеміологічних досліджень, вказують на підвищений ризик викидня та виникнення вад розвитку серця і гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Вважається, що цей ризик зростає залежно від дози та тривалості лікування.

В процесі досліджень на тваринах було виявлено, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- та постімплантаційних втрат та до загибелі ембріона/плода. Повідомлялося про збільшення кількості випадків різних вад розвитку у тварин, що отримували інгібітори синтезу простагландинів у період органогенезу, включаючи серцево-судинні порушення.

При пероральному прийомі в дозі 20 мг/кг/добу під час органогенезу у щурів та кролів напроксен не чинив тератогенної дії (не спричиняв вад розвитку плода).

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування лікарського засобу може спричинити олігогідрамніон (маловоддя) внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися незабаром після початку лікування та зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, надходили повідомлення про випадки звуження артеріальної протоки після прийому препарату у другому триместрі, більшість з яких втрачали актуальність після припинення лікування. Отже, протягом першого та другого триместрів вагітності напроксен слід приймати тільки за необхідності. При застосуванні напроксену жінками, які планують вагітність, або під час першого чи другого триместру вагітності доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування якомога коротшою. Слід розглянути допологовий моніторинг олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки після впливу протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. Лікування слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

Протягом третього триместру вагітності напроксен протипоказаний. Усі інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати на плід, призводячи до:

- кардіопульмональної токсичності (із передчасним звуженням/закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок, включаючи ниркову недостатність з олігогідроамніоном (маловоддям).

У матері та новонародженого можуть призводити до подовження часу кровотечі (ефект інгібування агрегації тромбоцитів, що може виникати навіть за дуже низьких доз); пригнічення скорочень матки, що може призвести до відтермінування чи подовження пологів.

Годування груддю.

НПЗЗ потрапляють у грудне молоко. Тому, як запобіжний захід, напроксен не слід застосовувати жінкам в період годування груддю. Якщо лікування є необхідним, немовля слід перевести на штучне вигодовування.

Фертильність.

Пероральний прийом напроксену в дозі 30 мг/кг/добу у самців щурів та в дозі 20 мг/кг/добу у самок щурів не засвідчив негативного впливу на фертильність. Застосування напроксену може впливати на фертильність жінок і тому не рекомендується для жінок, які намагаються завагітніти. Припинення застосування напроксену слід розглядати жінкам, у яких виникають труднощі з вагітністю або які проходять обстеження щодо безпліддя.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Напроксен може впливати на швидкість реакції. Це слід враховувати при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід приймати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю води.

Дорослі та підлітки віком від 16 років: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, кожні 8–12 годин.

У разі необхідності початкова доза може становити 2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, за потреби – ще 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, через 12 годин.

Не перевищувати рекомендовану дозу: 3 таблетки напроксену натрію (660 мг) на добу. Тривалість застосування – 3 дні. При необхідності застосування більше 3 днів слід звернутися до лікаря.

Пацієнти літнього віку (понад 65 років).

Якщо лікарем не призначено інше, не більше 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, на добу.

Діти. Напроксен не призначений для застосування дітям та підліткам віком до 16 років.

Передозування.

При передозуванні напроксеном можливі запаморочення, сонливість, абдомінальний біль, біль у животі, порушення травлення, нудота, тимчасові порушення функції печінки, гіпопротромбінемія, порушення функції нирок, метаболічний ацидоз, апное, дезорієнтація або блювання. Оскільки напроксен іноді швидко всмоктується, незадовго після прийому слід очікувати на високий рівень діючої речовини в крові. У деяких пацієнтів виникали судоми, проте невідомо, чи пов'язані вони з напроксеном.

Якщо пацієнт випадково або навмисно прийняв велику кількість препарату, що містить напроксен, необхідно промити шлунок та вжити інших заходів підтримуючої терапії. Результати досліджень на тваринах вказують на те, що прийом (протягом 15 хвилин) 50–100 г активованого вугілля у вигляді рідкої маси протягом 2 годин після передозування може значно зменшити всмоктування препарату.

Через значний рівень зв'язування напроксену з білками його концентрація в плазмі не зменшується за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

При застосуванні напроксену спостерігалися нижчезазначені побічні реакції.

Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), рідко (>1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома.

Класи/системи органів	Частота	Побічні реакції
<i>Система крові та лімфатична система</i>	Дуже рідко	Лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, еозинфілія, гемолітична анемія
<i>Імунна система</i>	Дуже рідко	Анафілаксія, анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк
<i>Психічні порушення</i>	Дуже рідко	Психотичні симптоми, депресія, порушення сну
<i>Нервова система</i>	Часто Дуже рідко	Головний біль, запаморочення, сонливість, втома. Асептичний менінгіт, порушення когнітивних функцій, судоми
<i>Органи зору</i>	Дуже рідко	Порушення зору, помутніння рогівки, папіліт, ретробульбарний неврит, набряк диска зорового нерва
<i>Органи слуху</i>	Нечасто Дуже рідко	Вертиго Розлади слуху, дзвін у вухах
<i>Серцево-судинна система</i>	Дуже рідко	Серцева недостатність, гіпертензія, набряк легенів, васкуліт
<i>Органи дихання</i>	Нечасто Дуже рідко	Задишка, астма Еозинофільна пневмонія

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Часто Нечасто Рідко Дуже рідко	Диспепсія, нудота, печія, біль у животі Діарея, запор, блювання Пептичні виразки з кровотечею/перфорацією або без, шлунково-кишкові кровотечі, криваве блювання, мелена Панкреатит, коліт, афти, стоматит, езофагіт, виразка кишечника
Печінка та жовчний міхур	Дуже рідко	Гепатит, жовтяниця
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто Дуже рідко Частота невідома	Екзантема (висипання), свербіж, кропив'янка Випадіння волосся (в більшості випадків - оборотне), порфірія, ексудативна мультиформна еритема, епідермальний некроліз, вузлувата еритема, екзантема на лікарські засоби, червоний плоский лишай, пустульозні реакції, системний червоний вовчак, реакції світлочутливості, включаючи випадки, схожі на <i>Porphyrria cutanea tarda</i> («псевдопорфірія») або бульозний епідермоліз Індукована лікарськими засобами еозинфілія з системними симптомами (DRESS) (див. розділ «Особливості застосування»), фіксований медикаментозний висип
Нирки та сечовивідні шляхи	Нечасто Дуже рідко	Порушення функції нирок, набряки Інтерстиціальний нефрит, папілонекроз, нефротичний синдром, гостра ниркова недостатність
Загальні порушення	Рідко	Підвищення температури

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 12 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

Байер Біттерфельд ГмбХ /

Bayer Bitterfeld GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ортштайль Греппін, Сейлгастер Шоссе 1, 06803 Біттерфельд-Вольфен, Німеччина/

Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1, 06803 Bitterfeld-Wolfen, Germany.