– HAMAPHARMA/LEAF/Triosar Size (270 x 240 mm)
– C28.12.2021/

ARTHROSIN

(film-coated delayed-release tablets)

Naproxen/Esomeprazole (375/20 ,500/20)mg

WARNING:
RISK OF SERIOUS CARDIOVASCULAR AND GASTROINTESTINAL EVENTS
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) cause an increased risk of serious cardiovascular
thrombotic events, including myocardial infarction and stroke, which can be fatal. This risk may occur early in treatment and may increase with duration of use.
This product is contraindicated in the setting of coronary artery bypass g raft (CABG) surgery.
NSAIDs, including naproxen, a component of This product, cause an increased risk of serious gastrointestinal (GI) adverse events including bleeding, ulceration, and perforation of the stomach or
intestines, which can be fatal. These events can occur at any time during use and without warning symptoms. Elderly patients and patients with a prior history of peptic ulcer disease and/o r GI bleeding are at greater risk for serious GI events.

Composition & Excipients:
Each film-coated delayed-release tablet contains: 375 mg enteric coated naproxen and 20 mg esomeprazole (as esomeprazole magnesium trihydrate 22.3 mg).
Or: 500 mg enteric coated naproxen and 20 mg esomeprazole (as esomeprazole magnesium trihydrate 22.3 mg).
Excipients:
The core: Naproxen, Triethyl citrate, Methacrylic acid copolymer dispersion, Glyceryl monostearate, Magnesium stearate, Povidone, Croscarmellose sodium, Propylene glycol, Colloidal silicon dioxide.
The coating film: Esomeprazole, Carnauba wax, Hypromellose, Methylparaben, Polysorbate 80, Polydextrose, PEG, Propylparaben, Titanium dioxide.
Mechanism of Action: ARTHROSIN
consists of an immediate-release esomeprazole magnesium layer and an enteric-coated naproxen core. As a result, esomeprazole is released first in the stomach, prior to the dissolution of naproxen in the small intestine.
Naproxen is a NSAID with analgesic and antipyretic properties.
Esomeprazole is a proton pump inhibitor that suppresses gastric acid secretion by specific inhibition of the H+/K+-ATPase in the gastric parietal cell.
Pharmacokinetics: Naproxen is absorbed from the gastrointestinal tract with an in vivo bioavailability of 95%. The peak plasma concentrations of naproxen are reached on average 3 hours following the dose. Naproxen has a volume of distribution of 0.16 L/kg. At therapeutic levels naproxen is greater than 99% albumin-bound. Naproxen is extensively metabolized in the liver by the cytochrome P450 system. The mean elimination half-life for naproxen is approximately 15 hours. The clearance of naproxen is 0.13 mL/min/kg. Approximately 95% of the naproxen from any dose is excreted in the urine.
Esomeprazole peak plasma concentration reached within on average, 0.43 to 1.2 hours. The apparent volume is approximately 16L. Esomeprazole is 97% plasma protein bound. Esomeprazole is extensively metabolized in the liver by CYP2C19 and CYP3A4. The mean elimination half-life of esomeprazole is approximately 1 hour. Almost 80% of an oral dose of esomeprazole is excreted as metabolites in the urine.
This product should be taken at least 30 minutes before the meal.
Indications: It is indicated for the relief of signs and symptoms of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in adults, juvenile idiopathic arthritis (JIA) in adolescent patients.
The esomeprazole magnesium component of **ARTHROSIN** is indicated to decrease the risk of developing gastric ulcers in patients at risk of developing NSAID-associated gastric ulcers.
Limitations of Use:
•Do not substitute **ARTHROSIN** with the single-ingredient products of naproxen and esomeprazole magnesium.
•**ARTHROSIN** is not recommended for initial treatment of acute pain because the absorption of naproxen is delayed compared to absorption from other naproxen-containing products.
•Controlled studies do not extend beyond 6 months
Contraindications: ARTHROSIN is contraindicated in the following patients:
•Known hypersensitivity (e.g., anaphylactic reactions and serious skin reactions) to naproxen, esomeprazole magnesium, substituted benzimidazoles, or to any components of the drug product, including omeprazole. Hypersensitivity reactions to esomeprazole may include anaphylaxis, anaphylactic shock, angioedema, bronchospasm, acute interstitial nephritis, and urticaria.
•History of asthma, urticaria, or allergic-type reactions after taking aspirin or other NSAIDs. Severe, sometimes fatal, anaphylactic reactions to NSAIDs have been reported in such patients.
•In the setting of coronary artery bypass graft (CABG) surgery.
•Proton pump inhibitors (PPIs), including esomeprazole magnesium, are contraindicated in patients receiving rilpivirine-containing products.
Side Effects: Gastritis, Diarrhea, Upper respiratory tract infection, Flatulence, Headache, Urinary tract infection, Dysgeusia, Dizziness, Abdominal Pain Upper, Constipation, Peripheral edema.
In patients taking naproxen in clinical trials, the most frequent reported adverse effects are:
heartburn, nausea, dyspepsia, stomatitis, drowsiness, lightheadedness, vertigo, pruritus, skin eruptions, ecchymoses, sweating, purpura, tinnitus, visual disturbances, hearing disturbances, palpitations, dyspnea, thirst, pancreatitis, jaundice, melena, thrombocytopenia, agranulocytosis ,inability to concentrate ,skin rashes.
Warnings & Precautions:
Cardiovascular Thrombotic Events:
Clinical trials of several COX-2 selective and nonselective NSAIDs of up to three years duration have shown an increased risk of serious cardiovascular (CV) thrombotic events, including myocardial infarction (MI), and stroke, which can be fatal. Based on available data, it is unclear that the risk for CV thrombotic events is similar for all NSAIDS. To minimize the potential risk for an adverse CV event in NSAID-treated patients, use the lowest effective dose for the shortest duration possible.
clinical trials of a COX-2 selective NSAID for the treatment of pain in the first 10–14 days following CABG surgery found an increased incidence of myocardial infarction and stroke.
NSAIDs are contraindicated in the setting of CABG.
patients treated with NSAIDs in the post-MI period were at increased risk of reinfarction, CV-related death, and all cause mortality beginning in the first week of treatment.
Gastrointestinal Bleeding, Ulceration, and Perforation: NSAIDs, including naproxen, can cause serious gastrointestinal (GI) adverse events including inflammation, bleeding, ulceration, and perforation of the esophagus, stomach, small intestine, or large intestine, which can be fatal. These serious adverse events can occur at any time, with or without warning symptoms, in patients treated with NSAIDs.
Hepatotoxicity: Elevations of ALT or AST (three or more times the upper limit of the normal [ULN]) have been reported in approximately 1% of NSAID-treated patients in clinical trials. In addition, rare, and sometimes fatal, cases of severe hepatic injury, including jaundice and fatal fulminant hepatitis, liver necrosis, and hepatic failure have been reported.
Elevations of ALT or AST (less than three times ULN) may occur in up to 15% of patients treated with NSAIDs including naproxen. **ARTHROSIN** should be avoided in patients with severe hepatic impairment.
Hypertension:
NSAIDs, including **ARTHROSIN**, can lead to new onset of hypertension or worsening of pre-existing hypertension, either of which may contribute to the increased incidence of CV events.
Patients taking angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, thiazides diuretics, or loop diuretics may have impaired response to these therapies when taking NSAIDs.
Monitor blood pressure (BP) during the initiation of NSAID treatment and throughout the course of therapy.
Heart Failure and Edema: NSAID use increased the risk of MI, hospitalization for heart failure, and death. Additionally, fluid retention and edema have been observed in some patients treated with NSAIDs. Use of naproxen may blunt the CV effects of several therapeutic agents used to treat these medical conditions (e.g., diuretics, ACE inhibitors, or angiotensin receptor blockers.
Avoid the use of **ARTHROSIN** in patients with severe heart failure unless the benefits are expected to outweigh the risk of worsening heart failure. If **ARTHROSIN** is used in patients with severe heart failure, monitor patients for signs and symptoms of worsening heart failure.
Renal Toxicity: Long-term administration of NSAIDs has resulted in renal papillary necrosis and other renal injury. Renal toxicity has also been seen in patients in whom renal prostaglandins have a compensatory role in the maintenance of renal perfusion. In these patients, administration of an NSAID may cause a dose dependent reduction in prostaglandin formation and, secondarily, in renal blood flow, which may precipitate overt renal decompensation. Patients at greatest risk of this reaction are those with impaired renal function, dehydration, hypovolemia, heart failure, liver dysfunction, those taking diuretics and ACE-inhibitors or ARBs, and the elderly. Discontinuation of NSAID therapy was usually followed by recovery to the pretreatment state.
Correct volume status in dehydrated or hypovolemic patients prior to initiating **ARTHROSIN**. Monitor renal function in patients with renal or hepatic impairment, heart failure, dehydration, or hypovolemia during use of **ARTHROSIN**. Avoid the use of **ARTHROSIN** in patients with advanced renal disease unless the benefits are expected to outweigh the risk of worsening renal failure. If **ARTHROSIN** is used in patients with advanced renal disease, monitor patients for signs of worsening renal function.
Hyperkalemia: Increases in serum potassium concentration, including hyperkalemia, have been reported with use of NSAIDs, even in some patients without renal impairment. In patients with normal renal function, these effects have been attributed to a hyporeninemic-hypoaldosteronism state.
Anaphylactic Reactions: Naproxen has been associated with anaphylactic reactions in patients with and without known hypersensitivity to naproxen and in patients with aspirin-sensitive asthma.
Exacerbation of Asthma Related to Aspirin Sensitivity: A subpopulation of patients with asthma may have aspirin-sensitive asthma which may include chronic rhinosinusitis complicated by nasal polyps; severe, potentially fatal bronchospasm; and/or intolerance to aspirin and other NSAIDs. Because cross-reactivity between aspirin and other NSAIDs has been reported in such aspirin-sensitive patients, **ARTHROSIN** is contraindicated in patients with this form of aspirin sensitivity. When **ARTHROSIN** is used in patients with preexisting asthma (without known aspirin sensitivity), monitor patients for changes in the signs and symptoms of asthma.
Serious Skin Reactions: NSAIDs, including naproxen, can cause serious skin adverse events such as exfoliative dermatitis,
Stevens-Johnson syndrome (SJS), and toxic epidermal necrolysis (TEN), which can be fatal. These serious events may occur without warning. Inform patients about the signs and symptoms of serious skin reactions, and to discontinue the use of **ARTHROSIN** at the first appearance of skin rash or any other sign of hypersensitivity. **ARTHROSIN** is contraindicated in patients with previous serious skin reactions to NSAIDs.
Premature Closure of Fetal Ductus Arteriosus:
Naproxen may cause premature closure of the fetal ductus arteriosus. Avoid use of NSAIDs, including **ARTHROSIN**, in pregnant women starting at 30 weeks of gestation (third trimester).
Hematologic Toxicity: Anemia has occurred in NSAID-treated patients. This may be due to occult or gross blood loss, fluid retention, or an incompletely described effect on erythropoiesis. If a patient treated with**ARTHROSIN** has any signs or symptoms of anemia, monitor hemoglobin or hematocrit.
NSAIDs, including **ARTHROSIN**, may increase the risk of bleeding events. Co-morbid conditions such as coagulation disorders or concomitant use of warfarin and other anticoagulants, antiplatelet agents (e.g., aspirin), and serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors
(SNRIs) may increase the risk. Monitor these patients for signs of bleeding.
Masking of Inflammation and Fever: The pharmacological activity of **ARTHROSIN** in reducing inflammation, and possibly fever, may diminish the utility of diagnostic signs in detecting infections.
Laboratory Monitoring: Because serious GI bleeding, hepatotoxicity, and renal injury can occur without warning symptoms or signs, consider monitoring patients on long-term NSAID treatment with a CBC and chemistry profile periodically.
Active Bleeding: When active and clinically significant bleeding from any source occurs in patients receiving **ARTHROSIN**, the treatment should be withdrawn.
Concomitant NSAID Use: **ARTHROSIN** contains naproxen as one of its active ingredients. It should not be used with other naproxen containing
products since they all circulate in the plasma as the naproxen anion.
The concomitant use of **ARTHROSIN** with any dose of a non-aspirin NSAID should be avoided due to the potential for increased risk of adverse reactions.
Presence of Gastric Malignancy: In adults, response to gastric symptoms with **ARTHROSIN** does not preclude the presence of gastric malignancy. Consider additional gastrointestinal follow-up and diagnostic testing in adult patients who experience gastric symptoms during treatment with **ARTHROSIN** or have a symptomatic relapse after completing treatment. In older patients, also consider an endoscopy.
Acute Interstitial Nephritis: Acute interstitial nephritis has been observed in patients taking PPIs including**ARTHROSIN**. Acute interstitial nephritis may occur at any point during PPI therapy and is generally attributed to an idiopathic hypersensitivity reaction. Discontinue **ARTHROSIN** if acute interstitial nephritis develops.
Clostridium difficile-Associated Diarrhea: Published observational studies suggest that proton pump inhibitor (PPI) therapy like **ARTHROSIN** may be associated with an increased risk of Clostridium difficile associated diarrhea, especially in hospitalized patients. This diagnosis should be considered for diarrhea that does not improve. Patients should use the lowest dose and shortest duration of PPI therapy appropriate to the condition being treated.
Bone Fracture: Several published observational studies suggest that PPI therapy may be associated with an increased risk for osteoporosis-related fractures of the hip, wrist, or spine. The risk of fracture was increased in patients who received high-dose, defined as multiple daily doses, and long-term PPI therapy (a year or longer). Patients should use the lowest dose and shortest duration of PPI therapy appropriate to the condition being treated. This combination (PPI/NSAID) is approved for use twice a day and does not allow for administration of a lower daily dose of the PPI.
Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus Cutaneous lupus erythematosus (CLE) and systemic lupus erythematosus (SLE) have been reported in patients taking PPIs, including esomeprazole. These events have occurred as both new onset and an exacerbation of existing autoimmune disease. The majority of PPI-induced lupus erythematous cases were CLE.
The most common form of CLE reported in patients treated with PPIs was subacute CLE (SCLE) and occurred within weeks to years after continuous drug therapy in patients ranging from infants to the elderly. Generally, histological findings were observed without organ involvement.
SLE is less commonly reported than CLE in patients receiving PPIs.
Interaction with Clopidogrel: Avoid concomitant use of esomeprazole with clopidogrel. Clopidogrel is a prodrug. Inhibition of platelet aggregation by clopidogrel is entirely due to an active metabolite.
The metabolism of clopidogrel to its active metabolite can be impaired by use with concomitant medications, such as
esomeprazole, that inhibit CYP2C19 activity.
Cyanocobalamin (Vitamin B-12) Deficiency: Daily treatment with any acid-suppressing medications over a long period of time (e.g., longer than 3 years) may lead to malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B-12) caused by hypo-or achlorhydria.
Hypomagnesemia: Hypomagnesemia, symptomatic and asymptomatic, has been reported rarely in patients treated with PPIs for at least three months, in most cases after a year of therapy. Serious adverse events include tetany, arrhythmias, and seizures. In most patients, treatment of hypomagnesemia required magnesium replacement and discontinuation of the PPI.
For patients expected to be on prolonged treatment or who take PPIs with medications such as digoxin or drugs that may cause hypomagnesemia (e.g., diuretics), health care professionals may consider monitoring magnesium levels prior to initiation of PPI treatment and periodically.
Concomitant use of St. John's Wort or Rifampin with ARTHROSIN Drugs that induce CYP2C19 or CYP3A4 (such as St. John's Wort or rifampin) can substantially decrease esomeprazole concentrations. Avoid concomitant use of **ARTHROSIN** with St. John's Wort or rifampin.
Interactions with Diagnostic Investigations for Neuroendocrine Tumors: Serum chromogranin A (CgA) levels increase secondary to drug-induced decreases in gastric acidity.
The increased CgA level may cause false positive results in diagnostic investigations for neuroendocrine tumors.
Concomitant Use of **ARTHROSIN** with Methotrexate: concomitant use of PPIs with methotrexate (primarily at high dose) may elevate and prolong serum levels of methotrexate and/or its metabolite, possibly leading to methotrexate toxicities. In high-dose methotrexate administration a temporary withdrawal of the PPI may be considered in some patients.
Fundic Gland Polyps: PPI use is associated with an increased risk of fundic gland polyps that increases with long–term use,
especially beyond one year. Most PPI users who developed fundic gland polyps were asymptomatic and fundic gland polyps were identified incidentally on endoscopy.
Drug Interactions:
Naproxen:
Naproxen and anticoagulants such as warfarin have a synergistic effect on bleeding. The concomitant use of naproxen and anticoagulants have increased the risk of serious bleeding compared to the use of either drug alone.
concomitant use of drugs that interfere with serotonin reuptake and an NSAID may potentiate the risk of bleeding more than an NSAID alone.
Esomeprazole Magnesium Increased INR and prothrombin time in patients treated with PPIs, including esomeprazole, and warfarin concomitantly. Increases in INR and prothrombin time may lead to abnormal bleeding and even death.
Monitor patients with concomitant use of **ARTHROSIN** with anticoagulants (e.g., warfarin), antiplatelet agents (e.g., aspirin), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for signs of bleeding .
Clopidogrel:
Avoid concomitant use of clopidogrel with **ARTHROSIN**.
Consider use of alternative anti-platelet therapy.
the concomitant use of an NSAID and aspirin was associated with a significantly increased incidence of GI adverse reactions as compared to use of the NSAID alone.
Concomitant use of **ARTHROSIN** and analgesic doses of aspirin is not generally recommended because of the increased risk of bleeding. **ARTHROSIN** is not a substitute for low dose aspirin for cardiovascular protection.
NSAIDs may diminish the antihypertensive effect of angiotensin
converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), or beta-blockers (including propranolol).
In patients who are elderly, volume-depleted (including those on
diuretic therapy), or have renal impairment, co-administration of an NSAID with ACE inhibitors or ARBs may result in deterioration of renal function, including possible acute renal failure. These effects are usually reversible.
NSAIDs reduced the natriuretic effect of loop diuretics (e.g.,)
furosemide) and thiazide diuretics in some patients. This effect has been attributed to the NSAID inhibition of renal prostaglandin synthesis.
During concomitant use of **ARTHROSIN** with diuretics, observe patients for signs of worsening renal function, in addition to assuring diuretic efficacy including antihypertensive effects.
Decreased exposure of some antiretroviral drugs (e.g., rilpivirine,
atazanavir, and nelfinavir) when used concomitantly with esomeprazole magnesium may reduce antiviral effect and promote the development of drug resistance.
Increased exposure of other antiretroviral drugs (e.g., saquinavir)
when used concomitantly with esomeprazole magnesium may increase toxicity.
Rilpivirine-containing products: Concomitant use with **ARTHROSIN** is Contraindicated.
Nelfinavir: Avoid concomitant use with **ARTHROSIN**.
Cilostazol: Increased exposure of cilostazol and one of its active metabolites (3,4- dihydro-cilostazol) when coadministered with omeprazole magnesium.
Digoxin:
Naproxen:
The concomitant use of naproxen with digoxin has been reported to increase the serum concentration and prolong the half-life of digoxin.
Esomeprazole Magnesium:
Potential for increased exposure of digoxin.
NSAIDs have produced elevations of plasma lithium levels and reductions in renal lithium clearance.
Methotrexate:
Naproxen:
Concomitant use of NSAIDs and methotrexate may increase the risk for methotrexate toxicity (e.g., neutropenia, thrombocytopenia, renal dysfunction).
Esomeprazole Magnesium:
Concomitant use of esomeprazole magnesium with methotrexate
(primarily at high dose) may elevate and prolong serum concentrations of methotrexate and/or its metabolite hydroxymethotrexate, possibly leading to methotrexate toxicities.
Cyclosporine:
Concomitant use of naproxen and cyclosporine may increase
cyclosporine's nephrotoxicity.
During concomitant use of **ARTHROSIN** and cyclosporine, monitor patients for signs of worsening renal function.
Tacrolimus
Concomitant use of esomeprazole magnesium and tacrolimus may increase exposure of tacrolimus.
NSAIDs and Salicylates
Concomitant use of naproxen with other NSAIDs or salicylates (e.g., diflunisal, salsalate) increases the risk of GI toxicity, with little or no increase in efficacy. The concomitant use of **ARTHROSIN** with other NSAIDs or salicylates is not recommended.
Pemetrexed:
Concomitant use of **ARTHROSIN** and pemetrexed may increase the risk of pemetrexed-associated myelosuppression, renal, and GI toxicity.
Esomeprazole magnesium can reduce the absorption of other drugs due to its effect on reducing intragastric acidity.
Mycophenolate mofetil (MMF): Co-administration of omeprazole, of which esomeprazole magnesium is an enantiomer, in healthy subjects and in transplant patients receiving MMF has been reported to reduce the exposure to the active metabolite, mycophenolic acid (MPA), possibly due to a decrease in MMF solubility at an increased gastric pH.
Use **ARTHROSIN** with caution in transplant patients receiving MMF.
Serum chromogranin A (CgA) levels increase secondary to PPI-induced decreases in gastric acidity. The increased CgA levels may cause false positive results in diagnostic investigations for neuroendocrine tumors.
Temporarily stop **ARTHROSIN** treatment at least 14 days before assessing CgA levels and consider repeating the test if initial CgA levels are high.
Diazepam:
Increased exposure of diazepam.
Monitor patients for increased sedation and adjust the dose of diazepam as needed.
CYP2C19 or CYP3A4 Inducers
Decreased exposure of esomeprazole when used concomitantly with strong inducers . St. John's Wort, rifampin: Avoid concomitant use with **ARTHROSIN**,
CYP2C19 or CYP3A4 Inhibitors
Increased exposure of esomeprazole.
Voriconazole: Avoid concomitant use with **ARTHROSIN**.
Pregnancy:
Use of NSAIDs, including **ARTHROSIN**, during the third trimester of pregnancy increases the risk of premature closure of the fetal ductus arteriosus. Avoid use of NSAIDs, including **ARTHROSIN**, in pregnant women starting at 30 weeks of gestation (third trimester). There are no adequate and well controlled studies of **ARTHROSIN** in pregnant women.
THIS PRODUCT contains naproxen and esomeprazole magnesium.
Lactation:
THIS PRODUCT is likely present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need.
Pediatric Use :
The safety and efficacy of **ARTHROSIN** has not been established in pediatric patients younger than 18 years
Dosage & Administration: Use the lowest naproxen dose for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals. Carefully consider the potential benefits and risks of **ARTHROSIN** and other treatment options before deciding to use **ARTHROSIN**.
THIS PRODUCT does not allow for administration of a lower daily dose of esomeprazole magnesium. If a total daily dose of less than 40 mg esomeprazole is more appropriate, a different treatment should be considered.
Swallow **ARTHROSIN** tablets whole with liquid. Do not split, chew, crush or dissolve the tablet. Take **ARTHROSIN** at least 30 minutes before meals.
Patients should be instructed that if a dose is missed, it should be taken as soon as possible.
However, if the next scheduled dose is due, the patient should not take the missed dose, and should be instructed to take the next dose on time. Patients should be instructed not to take 2 doses at one time to make up for a missed dose.
Antacids may be used while taking **ARTHROSIN**.
Recommended Dosage: Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis, and Ankylosing Spondylitis: One tablet twice daily of either:375 mg naproxen/20 mg of esomeprazole; or 500 mg naproxen/20 mg of esomeprazole.
Juvenile Idiopathic Arthritis in Adolescent Patients 12 Years of Age and Older and Weighing at Least 38 kg: One tablet twice daily of: 375 mg naproxen/20 mg of esomeprazole.
Renal Impairment: Naproxen-containing products are not recommended for use in patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/min).
Hepatic Impairment: Monitor patients with mild to moderate hepatic impairment closely and consider a possible dose reduction based on the naproxen component of **ARTHROSIN**.
ARTHROSIN should be avoided in patients with severe hepatic impairment.
Overdosage:
Overdosage of naproxen:
Symptoms following acute NSAID overdosages have been typically limited to lethargy, drowsiness, nausea, vomiting, and epigastric pain, which have been generally reversible with supportive care.
Gastrointestinal bleeding has occurred. Hypertension, acute renal failure, respiratory depression, and coma have occurred but were rare.
A few patients have experienced seizures, but it is not clear whether or not these were drug-related.
Manage patients with symptomatic and supportive care following an NSAID overdosage. There are no specific antidotes. Hemodialysis does not decrease the plasma concentration of naproxen because of the high degree of its protein binding. Consider emesis and/or activated charcoal (60 to 100 grams in adults, 1 to 2 grams per kg of body weight in pediatric patients) and/or osmotic cathartic in symptomatic patients seen within four hours of ingestion or in patients with a large overdosage (5 to 10 times the recommended dosage). Forced diuresis, alkalinization of urine, hemodialysis, or hemoperfusion may not be useful due to high protein binding.
Overdosage of esomeprazole:
The major signs of acute toxicity were reduced motor activity, changes in respiratory frequency, tremor, ataxia, and intermittent clonic convulsions. Single doses of 80 mg of esomeprazole were uneventful. Manifestations were variable, but included confusion, drowsiness, blurred vision, tachycardia, nausea, diaphoresis, flushing, headache and dry mouth. No specific antidote for esomeprazole is known. Since esomeprazole is extensively protein bound, it is not expected to be removed by dialysis. In the event of overdosage, treatment should be symptomatic and supportive.
Storage conditions: store at room temperature, 20º - 25º C.
Packaging: 2 blisters, each contains 10 delayed-release film-coated tablets/ carton box.

TPP2102819 **THIS IS A MEDICAMENT**

- A medicament is a product but unlike any other products.
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
Hama PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943
HAMA PHARMA

– HAMAPHARMA/LEAF/Triosar Size (270 x 240 mm)
– C28.12.2021/

أرثروساين

(مضغوطات متأخرة التحرر ملبسة بالفيلم)

نابروكسين / ايزوميبرازول (٢٠/٣٧٥، ٢٠/٥٠٠)ملغ

:تحذير
مخاطر الحوادث القلبية الوعائية والمعدية المعوية: تسبب مضادات الالتهاب المضادة للالتهابات زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية الخثارية، بما في ذلك احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية، والتي قد تكون قاتلة. هذا الخطر قد .يكون في وقت مبكر من العلاج ويمكن أن يزداد مع مدة الاستخدام
.(CABG) هذا المستحضر هو مضاد استطباب في حالة جراحة مجازة الشريان التاجي
مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، بما في ذلك النابروكسين، تتسبب في زيادة خطر الإصابة بالأحداث المعوية المعدية الخطيرة بما في ذلك النزيف، التقرح، والانثقاب للمعدة او الأمعاء، والتي يمكن أن تكون قاتلة. يمكن أن تحدث هذه الأحداث في أي وقت أثناء الاستخدام وبدون أعراض تحذيرية. المرضى المسنين والمرضى الذين يملكون تاريخا لمرض القرحة الهضمية و ./ أو نزيف الجهاز الهضمي هم في خطر أكبر للحوادث الهضمية الخطيرة

التركيب والسواغات:
كل مضغوطة متأخرة التحرر ملبسة بالفيلم تحتوي على:
٣٧٥ ملغ من نابروكسين و٢٠ ملغ ايزوميبرازول فوري التحرر (بشكل ٢٢,٣ ملغ ايزوميبرازول المغنيزيوم ثلاثي الماء).
أو: ٥٠٠ ملغ من نابروكسين و٢٠ ملغ ايزوميبرازول فوري التحرر (بشكل ٢٢,٣ ملغ ايزوميبرازول المغنيزيوم ثلاثي الماء).

السواغات:
النواة : نابروكسين ، تري ايتيل سيترات ، كوبوليمير ميتاكريليك أسيد ، غليسيريل مونو سيترات ، مغنيزيوم سيترات ، بوفيدون ، كروس كارميلوز الصوديوم ، بروبيلين غليكول ، ثائي أوكسيد السيليكون الغروي .
فلم التلبيس: ايزوميبرازول، هيبروميلوز ، بولي إيتيلين غليكول ، ثاني أوكسيد التيتانيوم ، بولي سوربات ٨٠ ، ميتيل بارابين ، بروبيل بارابين ، بولي دكستروز ، شمع الخرنوبا .

آلية العمل:
يتألف هذا المستحضر من طبقة ايزوميبرازول المغنيزيوم فورية التحرر ويتواجد النابروكسين في نوى المضغوطة ملبس معوياً.
وبالنتيجة، يتحرر الايزوميبرازول اولاً في المعدة، قبل انحلالية النابروكسين في الأمعاء الدقيقة.
النابروكسين هو مضاد التهاب غير ستيروئيدي مع خواص مسكنة وخافضة للحرارة.
يثبط الايزوميبرازول مضخة البروتون التي تكبت إفراز حمض المعدة من خلال التثبيط النوعي لـ إنزيم ATP H/K- في الخلية الجدارية المعدية.

الحركية الدوائية:
يمتص النابروكسين من السبيل المعدي المعوي بتوافر حيوي يبلغ ٩٥٪. يتم بلوغ التراكيز البلازمية العظمى للنابروكسين بعد ٣ ساعات وسطياً بعد الجرعة.
يملك النابروكسين حجم توزع يُقدر بـ ٠,١٦ ليتر/كغ. وتكون نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما ضمن التراكيز العلاجية أكبر من ٩٩٪.
يُستقلب النابروكسين بشكل كبير في الكبد بواسطة نظام السيتوكروم P450 (CYP). يبلغ متوسط نصف عمر الإطراح للنابروكسين حوالي ١٥ ساعة. يبلغ معدل تصفية النابروكسين ٠,١٣ مل/د/كغ. يُطرح حوالي ٩٥٪ من النابروكسين في أي جرعة عبر البول.
يُمتص الإيزوميبرازول بسرعة حيث يتم بلوغ ذروة مستوياته في البلازما خلال ٠,٤٣ إلى ١,٢ ساعة وسطياً.
يبلغ حجم التوزع الظاهري في حالة الثبات في الأشخاص الأصحاء حوالي ١٦ ليتر. يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة ٩٧٪.
يُسقلب الإيزوميبرازول في الكبد بشكل كبير بواسطة CYP2C19   CYP3A4. يبلغ متوسط عمر نصف الإطراح للإيزوميبرازول حوالي ساعة واحدة. حوالي ٨٠٪ من الجرعة الفموية من الإيزوميبرازول تُطرح كمستقلبات في البول. يجب تناول المستحضر قبل الوجبة بنصف ساعة.

الاستطبابات:
يستطب أرثروساين لتخفيف علامات وأعراض الفُصَال العَظْمِيّ، الْتهاب المفاصل الروماتيزمي والْتهاب الفَقار الروماتيزمي لدى البالغين والتهاب المفاصل الشبابي مجهول السَبب لدَى المراهقين.
يستطب إيزوميبرازول المغنيزيوم لتقليل خطر تطور القرحات المعدية لدى المرضى الذين هم في خطر تطوير القرحات المعدية المترافقة مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

قيود الاستخدام:
لا يستبدل أرثروساين بمنتج من مكون واحد من النابروكسين وإيزوميبرازول المغنيزيوم
لا يُنصح باستخدام أرثروساين للعلاج الأولي للألم الحاد بسبب تأخر امتصاص النابروكسين مقارنةً بالامتصاص من المنتجات الأخرى التي تحتوي على النابروكسين.
لم تمتد الدراسات المسيطر عليها إلى ما بعد ٦ أشهر.

مضادات الاستطباب:
لا يستطب هذا المستحضر لدى الحالات التالية للمرضى:
• فرط الحساسية المعروفة (مثل، تفاعلات تأقية وتفاعلات جلدية خطيرة) لمادة النابروكسين، الإيزوميبرازول، بينزيميدازول البديل، أو أي من المكونات الداخلة في تركيب الدواء، من ضمنها الأوميبرازول.
تفاعلات فرط الحساسية لـلإيزوميبرازول يمكن أن تتضمن تأق، صدمة تأقية، وذمة وعائية، تشنج قصبي، الْتِهاب الكُلْيَة الخلالي الحاد وشرى.
• قصة سَابقَة لربو، شرى، أو تفاعلات تحسسية بعد تناول الأسبيرين أو غيره من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
تم تسجيل حالات شديدة، وبعض الأحيان قاتلة، ارتكاسات تأقية لمضادات التهاب غير الستيروئيدية عند بعض المرضى.
• في حالة طُعْمُ مَجازَة الشِّرْيان التَّاجيCABG)).
• حاصرات مضخة البروتون (PPIs)، بما في ذلك ايزوميبرازول المغنيزيوم، هي مضاد استطباب لدى المرضى الذين يتلقون منتجات تحتوي على ريلبيفيرين.

التأثيرات الجانبية:
التهاب المعدة، الإسهال، عدوى الجهاز التنفسي العلوي، انتفاخ البطن، الصداع، انتان المسالك البولية، عسر الهضم، الدوخة، ألم البطن العلوي، الإمساك، الوذمة المحيطية.
في المرضى الذين يتناولون النابروكسين في التجارب السريرية، فإن الآثار الضارة الأكثر شيوعاً هي: حرقة الفؤاد، غثيان، عسر الهضم، التهاب الفم، النعاس، نزق، الدوار، الحكة، اندفاعات جلدية، كدمات، التعرق، البرفرية، الطنين، الاضطرابات البصرية، اضطرابات السمع، خفقان، ضيق التنفس، العطش، التهاب البنكرياس، اليرقان، تغوط اسود، نقص الصفيحات، ندرة المحببات، وعدم القدرة على التركيز، والطفح الجلدي.

التحذيرات والاحتياطات:
الأحداث القلبية الوعائية الخثرية: أظهرت الدراسات السريرية المجراة على مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الانتقائية وغير الانتقائية على إنزيم سيكلوأوكسيجيناز-٢ وجود زيادة في خطر الإصابة بالخثرات القلبية الوعائية بما فيها احتشاء العضلة القلبية والسكتة التي قد تكون بدورها مميتة. ما زال من غير الواضح إن كانت هذه الخطورة متشابهة بين جميع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. لتجنب هذه الخطورة يجب البدء بأقل جرعة فعالة علاجية ولأقصر فترة ممكنة.
وجد في التجارب السريرية لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية COX-٢ الانتقائية لعلاج الألم في البداية بعد مرور ١٠ إلى ١٤ يوماً على إجراء جراحة رأب مجازة الشريان التاجي، حدوث زيادة في احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية.
مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية هي مضاد استطباب في حالة جراحة رأب مجازة الشريان التاجي.
المرضى المعالجين مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في فترة ما بعد احتشاء عضلة القلب كانت في خطر متزايد من عودة الاحتشاء، والوفاة ذات الصلة القلبية الوعائية.
تبدأ الوفيات في الأسبوع الأول من العلاج.
النزف الهضمي والقرحة والانثقاب: يمكن أن تسبب مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما في ذلك النابروكسين تأثيرات جانبية هضمية خطيرة مثل الالتهاب والنزف والقرحة وانثقاب المريء والمعدة والأمعاء الدقيقة أو الغليظة والذي يمكن بدوره أن يكون مميتاً. يمكن أن تحدث هذه التأثيرات في أي وقت بدون إنذار مسبق لدى المرضى المعالجين بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
السمية الكبدية: قد تحدث زيادة بنسبة ثلاث مرات أو أكثر عن المستويات الطبيعية العليا لإنزيمات ALT و AST في ١٪ من المرضى المعالجين بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. إضافة لذلك فقد تحدث حالات نادرة وأحياناً مميتة من الضرر الكبدي الشديد بما فيها اليرقان والتهاب الكبد الخاطف المميت وتنخر الكبد والفشل الكبدي. قد يحدث ارتفاع مستويات ALT أو AST في نسبة تصل حتى١٥٪ من المرضى المعالجين بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. يجب تجنب استخدام هذا المستحضر لدى المرضى المصابين باعتلال كبدي شديد.
ارتفاع الضغط: يمكن أن تؤدي مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما فيها هذا المستحضر إلى حالة جديدة من ارتفاع الضغط أو تفاقم ارتفاع ضغط الدم المتواجد مسبقاً والتي يمكن لكل منها أن تساهم في زيادة حالات الإصابات القلبية الوعائية. بالنسبة للمرضى الذين يتناولون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو المدرات الثيازيدية أو مدرات العروة فإنهم قد يعانون من ضعف في الاستجابة لهذه العلاجات عند تناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
مراقبة ضغط الدم (BP) عند بدء العلاج بمضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية وطوال فترة العلاج.
الفشل القلبي والوذمات: يزيد استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب، دخول المستشفى بسبب فشل القلب، والموت. بالإضافة إلى ذلك، فقد لوحظ احتباس السوائل والوذمة في بعض المرضى الذين عولجوا بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. قد يخفي استعمال النابروكسين من آثار القلبية الوعائية للعديد من العوامل العلاجية المستخدمة لعلاج هذه الحالات الطبية (على سبيل المثال، مدرات البول، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين).
يجب تجنب استخدام هذا المستحضر لدى المرضى المصابين بفشل قلبي شديد إلا في حال كون الفوائد المرجوة من العلاج تفوق أضرار زيادة الفشل القلبي سوءاً. في حال استعمال هذا المستحضر لدى المرضى المصابين بفشل قلبي شديد فيجب مراقبة ظهور أعراض وعلامات تفاقم الفشل القلبي.
السمية الكلوية: يؤدي الاستخدام طويل الأمد لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية إلى حدوث تنخر حليمي كلوي وإصابات كلوية أخرى. كما ظهرت السمية الكلوية لدى المرضى الذين تلعب لديهم البروستاغلاندينات الكلوية دوراً معاوضاً في تروية الكلية. يكون المرضى التالين أكثر عرضة للإصابة بهذا التأثير: مرضى الاعتلال الكلوي والتجفاف ونقص حجم الدم والفشل الكلوي واختلال وظيفة الكبد والمرضى الذين يتناولون المدرات ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II وكبار السن. ترافق إيقاف العلاج بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية عادة مع تراجع الأعراض إلى ما كانت عليه قبل الفترة العلاجية.
تصحيح حالة الحجم لدى مرضى الجفاف أو نقص حجم الدم قبل البدء باستخدام المستحضر. مراقبة وظيفة الكلى لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي أو كبدي، فشل القلب، الجفاف، أو نقص حجم الدم أثناء استخدام المستحضر. تجنب استخدام المستحضر لدى المرضى الذين يعانون من مرض كلوي متقدم ما لم يكن من المتوقع أن تفوق الفوائد خطر تفاقم الفشل الكلوي.
فرط بوتاسيوم الدم: سجل مع استخدام مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية فرط بوتاسيوم الدم حتى لدى بعض المرضى غير المصابين باعتلال كلوي. تُعزى هذه التأثيرات لدى المرضى الذين يملكون وظيفة كلوية طبيعية لحالة نقص رينين و ألدوستيرون الدم.
التأثيرات التأقية: ترافق النابروكسين مع حالات من التفاعلات التأقية لدى بعض المرضى المعروف وغير المعروف لديهم فرط حساسية للنابروكسين ولدى المرضى الحساسين للأسبرين.
تفاقم الربو المرتبط بحساسية الأسبرين: يمكن أن يعاني مرضى الربو من الحساسية للأسبرين والذي قد يشمل التهاب الأنف والحنجرة المزمن المعقد بالبوليبات الأنفية. تشنج قصبي حاد ويمكن أن يكون مميت و / أو عدم التحمل للأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى. بسبب التفاعل المتصالب بين الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى في مثل هؤلاء المرضى الحساسين للأسبرين، فإن هذا المستحضر مضاد استطباب لدى المرضى الذين يعانون من هذا النوع من حساسية الأسبرين.
عندما يستخدم هذا المستحضر لدى المرضى الذين يعانون من الربو الموجود مسبقاً (مع أو بدون حساسية معروفة للأسبرين)، يجب مراقبة المرضى لمعرفة التغييرات في علامات وأعراض الربو.
ردود الفعل الجلدية الخطيرة: يمكن أن تسبب مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما فيها النابروكسين تأثيرات جلدية سلبية خطيرة كالتهاب الجلد التقشري ومتلازمة ستيفنز-جونسون وتحلل الأنسجة المتموتة البشروية التسممي والتي يمكن أن تكون مميتة. قد تحدث هذه التأثيرات الخطيرة دون سابق إنذار. يجب إخبار المرضى بعلامات وأعراض ردود الفعل الجلدية الخطيرة وإيقاف الدواء عند أول علامة لطفح جلدي وأي علامة اخرى لفرط الحساسية. هذا المستحضر هو مضاد استطباب لدى المرضى الذين يعانون من ردود فعل جلدية سابقة لمضادات الإلتهاب الغير ستيروئيدية.
الانغلاق المبكر للقناة الشريانية في الجنين: قد يسبب النابروكسين انغلاقاً مبكراً للقناة الشريانية الجنينية. يجب تجنب استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما فيها هذا المستحضر لدى الحوامل في الأسبوع ٣٠ من الحمل (ثلث الحمل الأخير).
السمية الدموية: حدث فقر الدم لدى المرضى المعالجين بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. قد يكون هذا بسبب فقدان الدم الخفي أو الكبير، احتباس السوائل، أو تأثير غير كامل الوصف على تكون الكريات الحمر. إذا كان المريض المعالج بهذا المستحضر لديه أي علامات أو أعراض فقر الدم، مراقبة الهيموغلوبين أو الهيماتوكريت. قد تزيد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، بما في ذلك هذا المستحضر، من خطر حدوث نزيف. قد تزيد الحالات المرضية المشتركة مثل اضطرابات التخثر أو ما الاستخدام المتزامن للوارفارين ومضادات التخثر الأخرى، العوامل المضادة للصفيحات (على سبيل المثال، مثبطات إعادة التقاط السيروتونين ومثبطات إعادة التقاط السيروتونين و النورإبنفرين من هذا الخطر. يجب مراقبة هؤلاء المرضى بحثًا عن علامات النزيف.
اخفاء الالتهاب والحمى: قد يتضاءل النشاط الدوائي لـهذا الدواء في الحد من الالتهابات، وربما الحمى والذي يمكن ان ينقص من فائدة العلامات التشخيصية في الكشف عن الانتانات.
المراقبة المخبرية: بما أن حالات النزف الهضمي والسمية الدموية والإصابات الكلوية قد تحدث دون أعراض تنذر بها فإنه يجب مراقبة المرضى المعالجين على المدى الطويل بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من خلال مراقبة تعداد الدم الكامل وكيمياء الدم بشكل دوري.
النزف الفعال: يجب سحب المعالجة بهذا المستحضر لدى حدوث نزف فعال وهام سريرياً نتيجة أي سبب لدى المرضى الذين يتلقون هذا المستحضر. يجب ايقاف العلاج.
الاستخدام المتزامن مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية: يحوي هذا المستحضر على النابروكسين وبالتالي فإنه لا يجب أن يُستخدم مع أي مستحضر يحوي النابروكسين لأنها ستجول جميعاً في البلازما بصفتها مركبات سلبية الشحنة من النابروكسين. يجب تجنب استعمال هذا المستحضر مع أي مضاد التهاب غير ستيروئيدي لا يحوي على الأسبرين نتيجة زيادة خطورة ظهور التأثيرات السلبية.
وجود ورم خبيث في المعدة: في البالغين، لا تمنع الاستجابة لأعراض المعدة باستخدام هذا المستحضر وجود خباثة في المعدة. ينبغي اعتبار متابعة إضافية للجهاز الهضمي واختبارات تشخيصية لدى المرضى البالغين الذين يختبرون أعراض معدية أثناء العلاج بهذا المستحضر أو لديهم أعراض انتكاسية بعد استكمال العلاج. في المرضى الأكبر سناً، يمكن اعتبار التنظير.
التهاب الكلية الخلالي الحاد: تم ملاحظة الإصابة بالتهاب الكلية الخلالي الحاد لدى مرضى معالجين بمثبطات مضخة البروتون بما في ذلك هذا المستحضر. يمكن أن يحدث التهاب الكلية الخلالي في أي وقت خلال المعالجة بمثبطات مضخة البروتون ويُعزى ذلك بشكل عام إلى رد الفعل التحسسي مجهول السبب. يجب ايقاف الدواء عند تطور التهاب الكلية الخلالي الحاد.
الإسهال المرتبط بالمطثيات العسيرة: شير الدراسات الرصدية إلى أنه قد يترافق العلاج بمثبطات مضخة البروتون (PPI) مثل هذا المستحضر مع زيادة خطر الإصابة بالإسهال المرتبط بالمطثية العسيرة، وخاصة لدى المرضى الذين يدخلون المستشفى. يجب مراعاة هذا التشخيص للإسهال الذي لا يتحسن. يجب على المرضى استخدام أقل جرعة وأقصر مدة من مناسبة للحالة التي يتم علاجها بمثبطات مضخة البروتون.
الكسر العظمي: تقترح العديد من الدراسات أن مثبطات مضخة البروتون قد تترافق مع زيادة خطورة الكسور المتعلقة بهشاشية العظام في الورك أو المعصم أو العمود الفقري. حيث تزداد الخطورة لدى المرضى المعالجين بجرعات عالية كالجرعات المتكررة اليومية من مثبطات مضخة البروتون (لمدة سنة أو أكثر). تمت الموافقة على استخدام هذه التركيبة(PPI/NSAID) مرتين في اليوم ولا يسمح بتناول جرعة يومية أقل من مثبطات مضخة البروتون.
الذئبة الحمامية الجلدية والجهازية: سجلت حالات من الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية والجلدية لدى المرضى المعالجين بمثبطات مضخة البروتون بما فيها الإيزوميبرازول. هذه الحالات حدثت بشكل جديد أو كتفاقم الأمراض المناعية الذاتية الموجودة مسبقاً. معظم حالات الذئبة الحمامية المترافقة مع مثبطات مضخة البروتون كانت جلدية.
كان الشكل الأكثر شيوعاً للـذئبة الحمامية الجلدية المبلّغ عنه في المرضى الذين عولجوا بـمثبطات مضخة البروتون هو الذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة (SCLE) وحدث في غضون أسابيع إلى سنوات بعد العلاج الدوائي المستمر لدى مرضى يتراوح اعمارهم من الرضع إلى كبار السن. عموما، لوحظت النتائج النسيجية دون تورط العضو.
يتم الإبلاغ عن الاصابة بالذئبة الحمامية الجهازية بتواتر أقل شيوعًا من الذئبة الحمامية الجلدية لدى المرضى الذين يتلقون مثبطات مضخة البروتون.
التداخل مع الكلوبيدوغريل : تجنب الاستخدام المتزامن للإيزوميبرازول مع الكلوبيدوغربل. الكلوبيدوغريل هو دواء أولي. يعود تثبيط تراكم الصفائح الدموية بواسطة كلوبيدوغريل بالكامل إلى المستقلب النشط. يمكن أن يضعف استقلاب الكلوبيدوغريل إلى المستقلب النشط من خلال استخدامه بالتزامن مع الأدوية، مثل الايزوميبرازول، التي تثبط نشاط انزيم الـ CYP2C19 .
عوز السيانوكوبولامين (فيتامين ب ١٢): يؤدي العلاج اليومي ولفترة طويلة من الزمن بأي نوع من الأدوية المثبطة للحمض (أطول من ٣ سنوات مثلاً) إلى سوء امتصاص فيتامين ب١٢ الناتج عن عوز أو غياب الحمض المعدي.
نقص مغنيزيوم الدم : تم الإبلاغ بشكل نادر عن نقص مغنيزيوم الدم، المترافق و الغير مترافق بأعراض وغير المتناظرة، لدى المرضى الذين عولجوا بمثبطات مضخة البروتون لمدة ثلاثة أشهر على الأقل، في معظم الحالات بعد سنة من العلاج. تشمل الأحداث السلبية الخطيرة تكزز، عدم انتظام ضربات القلب، نوبات صرعية. في معظم المرضى، يتطلب علاج نقص مغنيزيوم الدم متممات المغنيزيوم وإيقاف مثبطات مضخة البروتون. للمرضى المتوقع أن يخضعوا للعلاج لفترات طويلة أو الذين يتناولون مثبطات مضخة البروتون مع الأدوية مثل الديجوكسين أو الأدوية التي قد تسبب نقص مغنيزيوم الدم (على سبيل المثال، مدرات البول)، قد يأخذ اختصاصيو الرعاية الصحية في الاعتبار مراقبة مستويات المغنيزيوم قبل الشروع في علاج بمثبطات مضخة البروتون وبشكل دوري.
الاستخدام المتزامن لنبتة القديس جون أو الريفامبين مع هذا المستحضر: يمكن للأدوية التي تحفز انزيم CYP2C19 أو CYP3A4 مثل (نبة القديس جون او الريفامبين) خفض تركيزات الإيزوميبرازول. تجنب الاستخدام المتزامن لهذا المستحضر مع نبتة القديس جون أو الريفامبين.
التفاعلات مع التحقيقات التشخيصية لأورام الغدد الصم العصبية: تزداد مستويات كروموجرينين المصلية (CgA) ثانوياً لنقصان حموضة المعدة المحرضة بالدواء. قد تسبب زيادة CgA نتائج إيجابية كاذبة في التحقيقات التشخيصية ل أورام الغدد الصم العصبية.
الاستخدام المتزامن لـ هذا المستحضر مع الميثوتريكسات: قد يرفع ويطيل الاستخدام المتزامن لمثبطات مضخة البروتون مع الميثوتريكسات (في المقام الأول بجرعة عالية) مستويات المصل من الميثوتريكسات و / أو مستقلبه، مما قد يؤدي إلى تسمم الميثوتريكسات. يمكن النظر في السحب المؤقت لمثبطات مضخة البروتون لدى المرضى الذين يتناولون جرعة عالية من الميثوتريكسات.
بوليبات الغدة القاعية في المعدة: يرتبط استخدام مثبطات مضخة البروتون بزيادة خطر الإصابة ببوليبات في الغدة القاعية في المعدة التي تزداد مع الاستخدام طويل الأجل، خاصة بعد سنة واحدة. معظم مستخدمي مثبطات مضخة البروتون الذين طوروا بوليبات في الغدة القاعية في المعدة لم يظهروا اعراض وتم التعرف عليها مصادفة على طريق التنظير.

التداخلات الدوائية:
النابروكسين
يملك النابروكسين ومضادات التخثر مثل الوارفارين تأثير تآزري على النزيف. زاد الاستخدام المصاحب للنابروكسين ومضادات التخثر من خطر حدوث نزيف حاد مقارنة باستخدام أي من الأدوية وحدها. قد تزيد الاستخدام المتزامن للأدوية التي تتداخل مع إعادة التقاط السيروتونين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من خطر النزيف أكثر من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وحدها. يزيد ايزوميبرازول المغنيزيوم من الـ INR وزمن البروثرومبين لدى المرضى الذين عولجوا بمثبطات مضخة البروتون، بما في ذلك الإيزوميبرازول، والوارفارين بالتزامن. قد تؤدي الزيادات في INR وزمن البروثرومبين إلى نزيف غير طبيعي وحتى الموت. مراقبة المرضى الذين يتناولون هذا المستحضر مع مضادات التخثر (مثل :الوارفارين)، العوامل المضادة للصفيحات (مثل :الأسبرين)، مثبطات إعادة التقاط السيروتونين الانتقائية (SSRIs)، ومثبطات إعادة التقاط السيروتونين و النورابنفرين الانتقائية (SNRIs) .
الكلوبيدوغريل: تجنب الاستخدام المتزامن للكلوبيدوغريل مع هذا المستحضر. النظر في استخدام العلاج البديل المضاد للصفائح الدموية. وارتبط الاستخدام المتزامن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والأسبرين مع زيادة كبيرة في حدوث ردود الفعل المعدية المعوية السلبية بالمقارنة مع استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وحدها. لا ينصح عموماً باستخدام هذا المستحضر بالتزامن مع جرعات مسكنة من الأسبرين بسبب زيادة خطر النزيف. هذا المستحضر ليس بديلاً عن جرعة منخفضة من الأسبرين لحماية القلب والأوعية الدموية. قد تقلل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من التأثير الخافض للضغط لمثبطات الانزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، أو حاصرات بيتا (بما في ذلك بروبرانولول) في المرضى المسنين الذين يعانون من نفاد الحجم (بما في ذلك المعالجين بالمدرات البولية)، أو يعانون من اختلال كلوي، قد تؤدي مشاركة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مع مثبطات ACE أو ARBs إلى تدهور وظائف الكلى، بما في ذلك الفشل الكلوي الحاد المحتمل. هذه الآثار عادة ما تكون قابلة للعكس.
مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تقلل من التأثير المدر للصوديوم لمدرات البول (مثل، الفوروسيميد) ومدرات البول الثيازيدية في بعض المرضى. ويعزى هذا التأثير إلى تثبيط مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية لتخليق البروستاغلاندين الكلوي. أثناء الاستخدام المتزامن لـهذا المستحضر مع مدرات البول، يجب ملاحظة المرضى لعلامات تدهور وظائف الكلى، بالإضافة إلى ضمان فعالية مدر للبول بما في ذلك التأثيرات الخافضة للضغط.
انخفاض التعرض لبعض الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية (مثل، ريلبيفيرين، اتازانافير، ونيلفينافير) عند استخدامه بالتزامن مع ايزوميبرازول المغنيزيوم قد يقلل من التأثير المضاد للفيروسات ويعزز تطور مقاومة الأدوية. زيادة التعرض للعقاقير المضادة للفيروسات العكوسة الأخرى (على سبيل المثال، ساكوينافير) عندما تستخدم بالتزامن مع مغنيزيوم الايزوميبرازول قد تزيد من السمية.
المنتجات الحاوية على ريلبيفيرين: الاستخدام المتزامن مع هذا المستحضر هو مضاد استطباب.
نيلفينافير: تجنب الاستخدام المتزامن مع هذا المستحضر.
سيلوستازول: زيادة التعرض للسيلوستازول وأحد المستقلبات النشطة (٣،٤ – دي هايدرو سيلوستازول) عندما يتم مشاركته مع أوميبرازول المغنيزيوم.
الديجوكسين:
النابروكسين: تم الإبلاغ عن ان الاستخدام المتزامن للنابروكسين مع الديجوكسين يزيد من تركيز المصل ويطيل من عمر النصف للديجوكسين.
ايزوميبرازول المغنيزيوم:
احتمال زيادة التعرض للديجوكسين. أنتجت مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية زيادة في مستويات الليثيوم في البلازما وتخفيض في اطراح الليثيوم الكلوي.
ميثوتريكسات:
نابروكسين: الاستخدام المتزامن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والميثوتريكسات قد يزيد من خطر التسمم بالميثوتريكسات (على سبيل المثال، قلة العدلات، نقص الصفيحات، اختلال وظائف الكلى.
ايزوميبرازول المغنيزيوم: الاستخدام المتزامن لمغنيزيوم الإيزوميبرازول مع الميثوتريكسات)في المقام الأول بجرعة عالية) قد يزيد ويطيل من تركيز الميثوتريكسات في المصل و / أو مستقلبه هيدروكسي ميثوتريكسات، مما قد يؤدي إلى تسمم بالميثوتريكسات.
السيكلوسبورين: قد يزيد الاستخدام المتزامن للنابروكسين والسيكلوسبورين من سمية السيكلوسبورين. أثناء الاستخدام المتزامن لهذا المستحضر والسيكلوسبورين، يجب مراقبة المرضى بحثًا عن علامات تدهور وظائف الكلى.
تاكروليموس: الاستخدام المتزامن لمادة ايزوميبرازول المغنيزيوم والتاكروليمس قد يزيد من التعرض للتاكروليمس.
مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والساليسيلات: يزيد الاستخدام المتزامن للنابروكسين مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى أو الساليسيلات (على سبيل المثال، ديفلونيزال ، سالسالات) من خطر تسمم الجهاز الهضمي، مع زيادة ضئيلة أو معدومة في الفعالية. لا يوصى باستخدام هذا المستحضر مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى أو الساليسيلات.
بيميتريكسيد: الاستخدام المتزامن لـهذا المستحضر مع بيميتريكسيد قد يزيد من خطر تثبيط النخاع المرتبط بالبيميتريكسيد والسمية الكلوية والهضمية. يمكن أن يقلل مغنيزيوم إيزوميبرازول من امتصاص الأدوية الأخرى بسبب تأثيره على تقليل حموضة المعدة.
ميكوفينولات موفيتيل: تم الابلاغ عن ان الاستخدام المتزامن للأوميبرازول، والذي هو مماكب ضوئي لمغنزيوم الإيزوميبرازول عند الأشخاص الأصحاء و مرضى زرع الأعضاء الذين يتلقون ميكوفينولات موفتينيل ينقص من التعرض للمستقلب النشط، حمض الميكوفينوليك (MPA) و هذا يحتمل ان يكون بسبب الانخفاض في انحلالية ميكوفينولات موفتينيل عند زيادة درجة الحموضة في المعدة.
يستخدم هذا المستحضر بحذر لدى مرضى الزرع الذين يتلقون ميكوفينولات موفتينيل.
تزيد مستويات كروموغرانين المصل (CgA) بشكل ثانوي للنقصان حموضة المعدة الناتج عن مثبطات مضخة البروتون. زيادة مستويات CgA قد تسبب نتائج إيجابية كاذبة في التحقيقات التشخيصية لأورام الغدد الصم العصبية.
يوقف العلاج بهذا المستحضر مؤقتًا قبل ١٤ يومًا على الأقل من تقييم مستويات CgA واعتبار تكرار الاختبار إذا كانت مستويات CgA الأولية مرتفعة.
الديازيبام: زيادة التعرض للديازيبام. مراقبة المرضى لزيادة التخدير وضبط جرعة الديازيبام حسب الحاجة.
محفزات CYP2C19 أو CYP3A4: انخفاض التعرض للإيزوميبرازول عند استخدامه بالتزامن مع محفزات قوية مثل نبتة القديس جون، ريفامبين: تجنب الاستخدام التزامن مع هذا المستحضر.
مثبطات CYP2C19 أو CYP3A4: زيادة التعرض للإيزوميبرازول.
فوريكونازول: تجنب الاستخدام المتزامن مع هذا المستحضر.

الحمل: استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، بما في ذلك هذا المستحضر، خلال الثلث الثالث من الحمل يزيد من خطر الإغلاق المبكر لشريان القناة الجنينية. تجنب استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، بما في ذلك هذا المستحضر، في النساء الحوامل بدءا من ٣٠ أسبوعا من الحمل (الثلث الثالث). لا توجد دراسات كافية ومراقبة بشكل جيد لهذا المستحضر في النساء الحوامل. يحتوي هذا المستحضر على نابروكسين ومغنيزيوم الإيزوميبرازول.

الرضاعة: من المحتمل أن يتواجد هذا المستحضر في حليب الأم. ينبغي النظر في الفوائد التنموية والصحية للرضاعة الطبيعية إلى جانب الحاجة السريرية للأم.

الاستخدام لدى الأطفال: لم تثبت سلامة وفعالية هذا المستحضر لدى مرضى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن ١٨ عامًا.

الجرعة وطريقة الإعطاء: استخدم أقل جرعة من النابروكسين لأقصر مدة تتفق مع أهداف علاج المريض الفردية.
يجب الاعتبار الحذر للفوائد والمخاطر المحتملة لهذا المستحضر ـ وخيارات العلاج الأخرى قبل اتخاذ قرار باستخدامه.. لا يسمح هذا المستحضر بتناول جرعة يومية أقل من مغنيزيوم الإيزوميبرازول. إذا كانت الجرعة اليومية الكلية التي تقل عن ٤٠ ملغ من الإيزوميبرازول أكثر ملاءمة، فيجب مراعاة علاج مختلف. ابتلاع أقراص المستحضر كاملة مع السائل. لا تقم بتقسيم أو مضغ أو سحق أو إذابة المضغوطات. يؤخذ هذا المستحضر قبل الوجبات بثلاثين دقيقة على الأقل. يجب إرشاد المرضى إلى أنه في حالة تفويت الجرعة، يجب تناولها في أسرع وقت ممكن. ومع ذلك، إذا كانت الجرعة المقررة التالية واجبة، فلا ينبغي للمريض تناول الجرعة الفائتة، ويجب أن يُطلب منه أخذ الجرعة التالية في الوقت المحدد. يجب توجيه المرضى إلى عدم تناول جرعتين في وقت واحد لتعويض الجرعة الفائتة. يمكن استخدام مضادات الحموضة أثناء تناول هذا المستحضر.

الجرعة الموصى بها:
التهاب المفاصل الروماتيزمي، هشاشة العظام، والتهاب الفقار المقسط: قرص واحد مرتين يوميًا إما: ٣٧٥ ملغ نابروكسين / ٢٠ ملغ من الإيزوميبرازول؛ أو ٥٠٠ ملغ نابروكسين / ٢٠ ملغ من ايزوميبرازول.
التهاب المفاصل مجهول السبب لدى المرضى المراهقين الذين تبلغ أعمارهم ١٢ سنة وما فوق وكبار السن والذين يزنون على الأقل ٣٨ كغ: قرص واحد مرتين يوميًا (٣٧٥ ملغ نابروكسين / ٢٠ ملغ من ايزوميبرازول).
القصور الكلوي: لا ينصح باستخدام المنتجات الحاوية على النابروكسين في المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي متوسط إلى شديد (تصفية الكرياتينين أقل من ٣٠ مل / دقيقة.
الاعتلال الكبدي: مراقبة المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي خفيف إلى متوسط عن كثب واعتبار التخفيض المحتمل للجرعة استنادًا إلى مكون النابروكسين. يجب تجنب هذا المستحضر لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي شديد.

فرط الجرعة:
فرط جرعة النابروكسين: الأعراض التالية ناتجة عن فرط الجرعة الحادة لأدوية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومحدودة في خمول، نعاس، غثيان، إقياء، وألم شرسوفي، والتي هي عكوسة بشكل عام مع عناية داعمة.
كان هناك حالات من النزف الهضمي. وحالات نادرة من ارتفاع ضغط الدم والفشل الكلوي الحادّ وخمود تنفسي وسبات.
عانى بعض المرضى من نوبات صرعية لكنه ليس من الواضح إن كانت متعلقة بالدواء.
يجب تدبير المرضى بالعناية العرضية والداعمة بعد تناول جرعة مفرطة من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. إذ لا يوجد ترياق نوعي. لا يساعد التحال الدموي في إنقاص التراكيز البلازمية من النابروكسين نتيجة نسبة ارتباطه العالية بالبروتينات. يجب الأخذ بعين الاعتبار تحريض الإقياء واستخدام الفحم الفعال (٦٠ إلى ١٠٠ غرام لدى البالغين و١ إلى ٢ غرام لكل كغ لدى الأطفال) و/أو المسهلات التناضحية في المرضى الذين يعانون من اعراض شوهدت خلال الساعات الأربعة الأولى من تناول المستحضر أو لدى المرضى الذين أفرطوا بالجرعة بشكل كبير (٥ إلى ١٠ مرات الجرعة التي ينصح بها). قد لا يكون الإدرار القسري أو قلونة البول أو التحال الدموي أو الإرواء الدموي مفيداً نتيجة الارتباط العالي ببروتينات البلازما.
فرط جرعة الإيزوميبرازول: كانت العلامات الرئيسية للسمية الحادة هي تناقص النشاط الحركي وتغيرات في تكرارية التنفس ورعاش ورنح واختلاجات رمعية متقطعة. بينما كانت الجرعة الوحيدة من الإيزوميبرازول ٨٠ ملغ غير مترافقة مع أعراض. اختلفت أعراض فرط الجرعة لكنها تضمنت تخليط ونعاس ورؤية غير واضحة ولا نظمية قلبية وغثيان وفرط تعرق واحمرار الوجه وصداع وجفاف فم. لا يوجد ترياق نوعي للإيزوميبرازول. وبما أن الإيزوميبرازول شديد الارتباط ببروتينات البلازما فلا يُتوقع أن يزول بالتحال. في حال فرط الجرعة يجب أن تكون المعالجة عرضية وداعمة.

شروط الحفظ: يحفظ المستحضر في درجة حرارة الغرفة، ٢٠° - ٢٥° م.

التعبئة: علبة من الكرتون تحوي بليستر عدد (٢)، وكل بليستر يحوي ١٠ مضغوطات متأخرة التحرر ملبسة بالفيلم.

TPP2102819 — **إن هــذا دواء**

الـدواء مستحضر ولكن ليس كغيـره من المستحضرات.
الـدواء مستحضر يؤثـر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.
اتبـع بدقـة وصفـة الطبيـب وطريقـة الاستعمال المنصوص عليها، وتعـليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فالطبيـب والصيدلاني هما الخبيران بالـدواء ونفعه وضـرره.
لاتقطع مـدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.
لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيـب.

لاتترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال
(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)

Qualitas International Certification Ltd.UK — ISO 9001 : 2008
Qualitas International Certification Ltd.UK — OHSAS 18001:2007
Qualitas International Certification Ltd.UK — ISO 14001 : 2004

إنتـــاج:
حماة فارما حماة - سورية
هاتف: ٨٦٧٣٩٤١ ٣٣ ٩٦٣+ فاكس: ٨٦٧٣٩٤٣ ٣٣ ٩٦٣+
HAMA PHARMA