

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APRALJİN 275 mg Film Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde :

Naproksen sodyum 275.0 mg

#### Yardımcı maddeler

Yardımcı maddeler için, Bkz. 6.1

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film Tablet

APRALJİN, 10 ve 20 tabletlik blister ambalajlarda sunulur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

APRALJİN aşağıdaki durumlarda enteral yoldan tedavi gerektiğinde endikedir:

Nörolojide: Akut migren krizi tedavisi, nevralsi, siyatalji, miyalji.

Jinekolojide: Dismenore ve rahim içi araç uygulamasında ve analjezi sağlamak amacıyla.

Diş hekimliğinde: Ağrılı dental problemler, diş çekimi sonrası görülen ağrılarda analjezik ve antiinflamatuvar olarak.

Cerrahi ve travmatolojide: Burkulma, gerilme gibi spor kazaları ve postoperatif ağrılarda.

Kas- İskelet Sistemi Hastalıklarında: Bursit, tendinit, sinovit, tenosinovit, lumbago.

Romatizmal hastalıklarda: Romatoid artrit osteoartrit, ankilozan spondilit, juvenil romatoid artrit ve akut gut gibi romatizmal hastalıklarda antiinflamatuvar ve analjezik olarak.

Ağrı tedavisinde (akut ağrının başlangıç dönemi hariç) kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Ağrı, primer dismenore, akut tendinit ve bursit tedavisinde: Önerilen başlangıç dozu 550 mg olup daha sonra 12 saatte bir 550 mg veya 6-8 saatte bir 275 mg ile devam edilir.

Başlangıç günlük dozu 1375 mg'ı ve daha sonra ise 1100 mg'ı aşmamalıdır.

Akut Gut'ta: Önerilen başlangıç dozu 3 tablet (825 mg) olup daha sonra 8 saatlik aralarla 1 tablet ( 275 mg) şeklinde devam edilir.

Juvenil Artrit tedavisinde: Total günlük doz 10 mg/kg olup doz ikiye bölünerek verilir.

Migren tedavisinde: Muhtemel bir krizin ilk belirtisinde 3 tablet (toplam 825 mg.). Gerekirse ilk dozdan yarım saat sonra verilmek kaydıyla aynı gün içinde 1-2 tablet (275-550 mg.) daha verilebilir.

Uzun dönemli tedavi sırasında, doz hastadan alınan klinik yanıtta göre artırılıp azaltılacak şekilde ayarlanabilir.

Gerektiğinde daha yüksek seviyede antienflamatuar/ analjezik aktivite sağlamak için düşük dozları iyi tolere eden hastalarda 6 aya kadar günlük doz 1500 mg'a kadar artırılabilir. Bu gibi yüksek dozlarda, hekim artmış klinik yararların potansiyel olarak artmış riskden daha fazla olduğunu gözlemelidir.

#### **Uygulama şekli:**

Ağız yolundan yeterli miktarda su ile yutulmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon testleri bozulduğu takdirde kullanılmamalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer fonksiyon testlerinden bir veya daha çoğunun nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar ile yükseldiği bildirilmiştir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Emniyet ve etkinlik araştırmaları tamamlanmadığından APRALJİN 16 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Ancak sadece juvenil romatoid artrit'te 5 yaşından büyük çocuklarda 10 mg/kg/gün dozda 12 saat ara ile kullanılmalıdır.

##### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda ilacın eliminasyonu azalabileceğinden, dozda dikkatli olunmalı, etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

APRALJİN, naproksen veya naproksen sodyum içeren reçeteli ve reçetesiz satılan ürünlere karşı alerjik reaksiyonları olan hastalarda kontrendikedir. Ayrıca asetilsalisilik asit veya diğer nonsteroidal antiinflatuvar/analjezik ilaçların astım sendromu, rinit ve nazal polip

oluşturduğu hastalarda da kontrendikedir. Her iki tip reaksiyon da ölümcül olabilir. Bu tür hastalarda naproksene karşı anafilaksi benzeri ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir.

APRALJİN, daha önceki NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak geçirilmiş veya halen aktif gastrointestinal kanama veya perforasyonu olan hastalarda, aktif veya geçirilmiş tekrarlayan peptik ülser/hemorajisi olan hastalarda (iki veya daha fazla kez, ayrı ayrı kanıtlanmış ülser veya kanama) kontrendikedir.

Şiddetli renal, hepatik yetmezlik ya da şiddetli kalp yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

Koroner arter bypass cerrahisi öncesi ve sonrası kullanılmamalıdır.

APRALJİN, 2 yaş altındaki çocuklarda kontrendikedir, zira bu yaş grubundaki güvenliği saptanmamıştır.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Genel önlemler

APRALJİN'in selektif siklooksijenaz-2 inhibitörleri dahil olmak üzere NSAİ ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol etmek için gerekli olan en kısa sürede, etkili en düşük doz kullanılarak en aza indirilebilir.

Gastrointestinal ülserasyon, kanama ve perforasyon

Tedavinin herhangi bir anında, önceden geçirilmiş ciddi gastrointestinal olaylar veya haber verici semptomlar olsun veya olmasın APRALJİN tedavisi dahil olmak üzere bütün NSAİ ilaçlar ile ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon bildirilmiştir. Bugüne kadarki çalışmalarda, herhangi bir hasta alt grubunda, peptik ülser ve kanama gelişme riski olup olmadığı aydınlatılamamıştır.

Yaşlılarda, NSAİ ilaçların, özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi advers reaksiyon sıklığı artmıştır. Özürlü hastaların ülserasyonu veya kanamayı diğerlerinden daha az tolere ettiği görülmüştür. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile ilişkili olan ölümcül gastrointestinal olayların çoğu yaşlılarda ve/veya özürlü hastalarda ortaya çıkmıştır. Özellikle hemoraji veya perforasyon komplikasyonunun bulunduğu (Bakınız kontrendikasyonlar) ülser hikayesi olan hastalarda ve yaşlılarda NSAİ ilaçların dozları artıkça, gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon riski daha yüksektir. Bu hastalarda tedaviye mevcut en düşük doz ile başlanmalıdır. Bu hastalarda ve düşük doz aspirin veya gastrointestinal riski artırması olası diğer ilaçlar ile birlikte

kullanılması gereken hastalarda, koruyucu ajanlar ile kombine bir tedavi (ör, misoprostol veya proton pompa inhibitörleri) düşünülmelidir.

NSAİ ilaçlar, inflamatuvar barsak hastalığı olan (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) hastalarda rahatsızlığı alevlendirebileceklerinden dikkatli kullanılmalıdır. Gastrointestinal toksisite hikayesi olan hastalar, özellikle yaşlılıkta geçirilmiş ise, her türlü olağan dışı abdominal semptomlar (başlıca, gastrointestinal kanama), özellikle de tedavinin başlangıç evrelerinde ise, bildirmelidirler. APRALJİN tedavisi alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon ortaya çıktığında, tedavi kesilmelidir.

Gastrointestinal hastalık hikayesi olan hastalarda, APRALJİN yakın gözlem altında verilmelidir. Gastrointestinal sistemin üst kısımlarına ait fonksiyon bozukluğu olan ve/veya yaygın olarak kullanılan diğer NSAİ ilaçları tolere edemeyen romatoid artritli hastalarda yapılan açık çalışmalar, APRALJİN'in genelde iyi tolere edildiğini göstermiştir.

Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile olduğu gibi, gastrointestinal komplikasyonların sıklığı ve şiddeti, APRALJİN dozu ve tedavi süresindeki artışla birlikte artabilmektedir.

Oral kortikosteroidler, varfarin içeren antikoagülanlar, seçici serotonin geri-alım inhibitörleri veya asetilsalisilik asit gibi anti-trombotik ajanlar gibi ülserasyon veya kanama riskini artırabilen ilaçlar ile birlikte verilmesi gereken hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Yaşlı hastalara ait önlemler

Yaşlılarda, NSAİ ilaçların özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi advers reaksiyon sıklığı artmıştır. Yaşlı hastalarda klirensi azalmıştır. Doz aralığının en alt seviyesinin kullanılması önerilmektedir.

Deri reaksiyonları

NSAİ ilaç kullanımı ile birlikte ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere, bazıları ölümcül olabilen ciddi deri reaksiyonları çok nadiren bildirilmiştir. Hastalarda bu reaksiyonlar yönünden en yüksek riskin, tedavinin erken döneminde olduğu görülmektedir ve olguların çoğunda reaksiyonlar tedavinin ilk ayı içinde ortaya çıkmıştır. Deri döküntüsü, mukoza lezyonları veya aşırı duyarlılığın diğer herhangi bir bulgusu fark edilir edilmez, APRALJİN kesilmelidir.

Anafilaktik (anafilaktoid) reaksiyonlar

Aşırı duyarlık reaksiyonları, duyarlı kişilerde ortaya çıkabilir. Anafilaktik (anafilaktoid) reaksiyonlar aspirine, diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara veya naproksen sodyum içeren ürünlere karşı aşırı duyarlık hikayesi veya bunlara maruz kalma hikayesi olan ve

olmayan hastalarda ortaya çıkabilir. Ayrıca anjiyoödem, bronkospazm reaktivitesi (ör. astım), rinit ve nazal polip hikayesi, olan hastalarda da ortaya çıkabilir. Anafilaksi gibi anafilaktoid reaksiyonların sonucu ölümcül olabilir.

Astım veya alerjik hastalık ya da aspirin duyarlılığı olan veya geçirmiş olan hastalarda, bronkospazm oluşumu hızlanabilir.

Böbrekler üzerine etkileri

APRALJİN ile ilişkili olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma, böbrek yetmezliği, akut interstisyel nefrit, hematüri, proteinüri, renal papiller nekroz ve nadiren nefrotik sendrom bildirilmiştir.

Diğer NSAİ ilaçlar ile olduğu gibi, APRALJİN böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya böbrek hastalığı hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü naproksen sodyum bir prostaglandin sentezi inhibitörüdür. Kan hacminde ve/veya böbrek kan akımında azalmaya yol açan bir rahatsızlığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır zira böbreklerde prostaglandinlerin böbrek dokusunun kanlanması sürdürülmesinde destekleyici bir rolleri vardır. Bu hastalarda APRALJİN veya diğer NSAİ ilaçların uygulanması, prostaglandin oluşumunda doza bağımlı bir azalmaya neden olabilir ve belirgin renal dekompanseasyonu veya yetmezliği hızlandırabilir. Bu reaksiyon riskinin en fazla olduğu hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu hipovolemisi, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, tuz kaybı olan hastalar, diüretik kullananlar ve yaşlılardır. APRALJİN'in kesilmesini takiben genellikle tedavi öncesindeki duruma geri dönlür. APRALJİN, bu tür hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve serum kreatinin ve/veya kreatinin klirensinin izlenmesi önerilmektedir. Bu hastalarda naproksen sodyum metabolitlerinin aşırı birikme olasılığından kaçınmak için günlük dozajın azaltılması düşünülmelidir.

APRALJİN'in başlangıçtaki kreatinin klirensi 30 ml/dak'dan az olan hastalarda kullanılması önerilmez, çünkü bu tür hastalarda naproksen sodyumun metabolitlerinin biriktiği görülmüştür.

Naproksen'in proteine bağlanma oranı yüksek olduğu için, hemodiyaliz naproksen sodyumun plazma konsantrasyonunu azaltmaz.

Karaciğer üzerine etkileri

Diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ile olduğu gibi, bir veya daha fazla karaciğer fonksiyon testinde yükselmeler ortaya çıkabilir. Karaciğere ait anomaliler, direkt toksisiteden ziyade aşırı duyarlılığın bir sonucu olabilir. Diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ile olduğu gibi, bu ilaç ile sarılık ve hepatit (bazı hepatit olguları ölümcül olmuştur)

dahil olmak üzere, şiddetli karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir. Çapraz reaksiyon bildirilmiştir.

#### Hematolojik etkiler

Naproxen sodyum, trombosit agregasyonunu azaltmakta ve kanama zamanını uzatmaktadır. Kanama zamanı belirlenirken, bu etki unutulmamalıdır.

Pıhtılaşma rahatsızlıkları olan veya hemostazis ile etkileşen ilaç tedavisi alan hastalar, APRALJİN alıyorlar ise, dikkatli bir şekilde gözlenmelidirler. Kanama riski yüksek olan ve tam bir antikoagülan tedavi alan hastalara (ör. dikumarol türevleri), aynı zamanda APRALJİN veriliyor ise, kanama riski artmış olabilir.

#### Antipiretik etkiler

Naproxenin antipiretik ve anti-inflamatuvar aktivitesi ateşi ve inflamasyonu azaltabilir, böylece bunların tanı bulgusu olarak kullanımlarını azaltır.

#### Oküler etkiler

Çalışmalarda, APRALJİN uygulamasına dayandırılacak oküler değişiklikler gösterilmemiştir. Nadir olgularda, papillit, retrobulbar optik nörit ve papillödem gibi istenmeyen oküler bozukluklar, APRALJİN dahil olmak üzere NSAİ ilaç kullananlar tarafından bildirilmiştir, ancak nedensel ve etki ilişkisi saptanmamıştır; dolayısıyla APRALJİN tedavisi sırasında görme bozukluğu gelişen hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

#### Kardiyovasküler rahatsızlıklarda ve periferik ödemde sodyum/sıvı tutulması

Kalp yetmezliği, kalp fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon da dahil olmak üzere sodyum kısıtlamasının söz konusu olduğu hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. 10 günden sonraki kullanımlarda bu risklerde artış olmaktadır.

APRALJİN veya diğer NSAİİ alan bazı hastalarda periferik ödem gözlenmiştir.

#### Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler

Hipertansiyon ve/veya hafif ila orta derecede konjestif kalp yetmezliği hikayesi olan hastalarda uygun takip ve danışmanlık gereklidir, zira NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili sıvı tutulması ve ödem bildirilmiştir.

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler, koksiblerin ve bazı NSAİ ilaçların kullanımlarının (özellikle yüksek doz ve uzun süreli tedavi) arteriyel trombotik olay riskinde (örneğin miyokard infarktüsü veya inme) hafif bir artış ile ilişkili olabileceğini belirtmektedir. Verilerin naproxen sodyum kullanımının (1000 mg/gün) daha düşük bir

risk ile ilişkili olduğunu ileri sürmesine rağmen, düşük de olsa bir miktar risk hariç tutulamamaktadır.

Kontrol edilemeyen hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliği, saptanmış iskemik kalp hastalığı, periferik arteriyel hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olanlar, dikkatli bir şekilde düşünüldükten sonra naproksen sodyum ile tedavi edilmelidirler. Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olan hastaların (ör; hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içmek) uzun süreli tedavisine başlamadan önce de, benzer bir yaklaşım uygulanmalıdır.

Alzheimer hastalığı riski olanlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Antiasid veya kolestiramin ile birlikte uygulanması naproksen sodyumun emilimini geciktirebilir, ancak emilim miktarını etkilemez.

APRALJİN tabletin besinler ile birlikte uygulanması, naproksen sodyumun emilimini geciktirebilir, ancak emilim miktarını etkilemez.

Naproksen sodyum plazma albuminine yüksek oranda bağlanmaktadır; dolayısıyla kumarin tipi antikoagülanlar, sülfonilüreler, hidantoinler, diğer NSAİ ilaçlar ve aspirin gibi albumine bağlanan diğer ilaçlar ile teorik olarak etkileşme potansiyeli vardır. APRALJİN ile birlikte bir hidantoin, sülfonamid veya sülfonilüre alan hastalar, gerektiğinde doz ayarlaması için gözlenmelidir.

Klinik çalışmalarda naproksen sodyum ve kumarin tipi antikoagülanlar arasında anlamlı bir etkileşimin gözlenmemesine rağmen, NSAİ ilaçlar varfarin gibi antikoagülanların etkilerini güçlendirebilmektedir. Naproksen sodyum trombosit agregasyonunu azaltmaktadır ve kanama zamanını uzatmaktadır. Kanama zamanı belirlenirken, bu etki unutulmamalıdır.

Probenesid ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır, zira naproksen sodyumun plazma konsantrasyonlarını artırmaktadır ve bu kombinasyon ile naproksen sodyumun yarı ömründe bir artış bildirilmiştir.

Metotreksat ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır, zira naproksen sodyum ve diğer prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların metotreksat klirensini azalttığı bildirilmiştir, dolayısıyla toksisitesini artırabilmektedir.

Tüm NSAİ'lerde olduğu gibi, siklosporinle birlikte kullanıldığında, artmış nefrotoksosite riskinden dolayı dikkatli olunması gerekir.

NSAİİ'ler mifepristonun etkisini azaltabileceğinden, mifepriston uygulamasından sonra 8-12 gün boyunca NSAİİ'ler kullanılmamalıdır.

APRALJİN, beta-blokörlerin anti-hipertansif etkilerini azaltabilir.

Naproxen sodyum ve diğer NSAİİ'ler antihipertansiflerin antihipertansif etkilerini azaltabilir ve ACE inhibitörlerinin kullanımına bağlı böbrek hasarı riskini artırabilir.

NSAİİ'ler kardiyak glikozitlerle birlikte uygulandığında, kardiyak yetmezliği şiddetlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazma kardiyak glikozit seviyelerini artırabilir.

Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile olduğu gibi, APRALJİN furosemidin natriüretik etkisini inhibe edebilir.

NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde, muhtemel nefrotoksisite riski mevcuttur.

NSAİİ'ler zidavudin ile birlikte verildiğinde, hematolojik toksisite riski artabilir. Zidavudin ve ibuprofenle eş zamanlı tedavi gören HIV (+) hemofili hastalarında, hemartroz ve hematoma riskinin arttığına dair bulgular mevcuttur.

Plazma lityum konsantrasyonlarında artışa yol açan böbrek lityum klerensi inhibisyonu bildirilmiştir.

Adrenal fonksiyon testleri yapılmadan 48 saat önce, geçici olarak APRALJİN tedavisinin kesilmesi önerilmektedir, çünkü naproxen sodyum 17-ketojenik steroidlere ait bazı testleri hatalı olarak etkileyebilmektedir. Benzer şekilde, APRALJİN tedavisi idrarda 5-hidroksi indolasetik asit (5HIAA) tayinini etkileyebilmektedir.

Antitrombotik ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile NSAİİ'lar kombine edildiklerinde, gastrointestinal kanama riski artmaktadır.

NSAİ ilaçlar ile ilişkili ciddi advers olayların tetiklenmesine ait kümülatif risk nedeniyle, APRALJİN ve diğer NSAİ ilaçların birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi kortikosteroidlerle birlikte uygulandığında, artmış gastrointestinal ülserasyon ya da kanama riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır.

Tedavi sırasında steroid dozajı azaltılacak veya kesilecek ise, steroid dozajı yavaşça azaltılmalıdır ve hastalar, adrenal yetmezlik ve artrit semptomlarında alevlenme gibi advers etkilerin görülmesi açısından yakından gözlenmelidir.

Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleri ile ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğini göstermiştir. Kinolon kullanan hastalar konvülsiyon gelişmesi ile ilgili artmış risk altında olabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**



Özel popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi 1. ve 2. trimesterde C, 3. trimesterde D'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Naproksen sodyum için gebeliğin 1. ve 2 trimesterinde, gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Naproksen sodyum için gebeliğin 3. trimesterinde gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

APRALJİN gerekli olmadıkça (doktor kesin olarak gerekli görmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Bu tip diğer ilaçlar ile olduğu gibi, naproksen hayvanlarda doğumda bir gecikme oluşturmaktadır ve ayrıca insan fötüsü kardiyovasküler sistemini etkilemektedir (ductus arteriosus kapanması). Dolayısıyla, APRALJİN kesin olarak gerekli değil ise, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

APRALJİN doğum sırasında önerilmemektedir, çünkü prostaglandin sentezi inhibisyonu etkileri yoluyla, fötüs kan dolaşımını istenmeyen bir şekilde etkileyebilirler ve uterus kasılmalarını inhibe edebilirler, böylece uterusta kanama riskini artırır.

### **Laktasyon dönemi**

Naproksen anyonu, emziren annelerin sütünde, plazmada bulunan konsantrasyonun yaklaşık %1 konsantrasyonunda bulunmuştur. Prostaglandinleri inhibe eden ilaçların yeni

doğanlar üzerindeki olası istenmeyen etkileri nedeniyle, emziren annelerde kullanılması önerilmemektedir.

### **Üreme yeteneđi / Fertilité**

Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç ile olduğu gibi, APRALJİN kullanımı fertilitéyi bozabilir ve hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebe kalma güçlüğü olan veya kısırlık incelemeleri yapılan kadınlarda, APRALJİN'in kesilmesi düşünölmelidir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

APRALJİN kullanımı ile birlikte bazı hastalarda sersemlik, baş dönmesi, vertigo, insomnia ya da depresyon olabilir. Hastalarda bu ve benzeri istenmeyen etkiler görülür ise, dikkat gerektiren aktiviteleri yaparken dikkatli olmalıdırlar.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Naproxen sodyum ile gözlenen yan etkiler, vücut sistemlerinde aşığıdaki gibi sınıflandırılmıştır, çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Aseptik menenjit

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Hemolitik anemi

Yaygın olmayan: Aplastik anemi, lökopeni, trombositopeni agranülositoz, eozinofili

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anafloktoid reaksiyonlar

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperkalemi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Depresyon, uyku bozukluğu, uykusuzluk

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi, rahavet hali, başağrısı, ışığa hassasiyet, retrobulbar optik nevrit, konsantrasyon bozukluğu

Yaygın olmayan: Konvülsiyonlar, zihinsel disfonksiyon

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Görmede bulanıklık, korneal bulanıklık

Yaygın olmayan: Papillit, papilla ödemi

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Duyma bozukluğu, duymada zorluk, kulak çınlaması, vertigo

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Palpitasyon

### **Vasküler rahatsızlıklar**

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, vaskülit

Çok seyrek: Miyokard enfarktüsü, inme

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Pulmoner ödem, astım, eozinofilik pnömoni

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Peptik ülser, perforasyon, ileri yaştaki hastalarda fatal olma ihtimali bulunan kanama, mide yanması, mide bulantısı, özofajit, kusma, diyare, midede şişkinlik, konstipasyon, dispepsi, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Nonpeptik gastrointestinal ülserasyon, melana, hematemez, stomatit, ülseratif stomatit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında şiddetlenme, pankretit, gastrit

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Hepatit, sarılık

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Kaşıntı, deri döküntüsü, ciltte lekelenme, purpura, deri raşları

Yaygın olmayan: Terleme, saç dökülmesi, epidermal nekroliz, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromuna bağlı bülloz reaksiyonlar, eritema nodozum, liken planus, püstüler reaksiyonlar, foliküler ürtiker, fotoalerjik duyarlılık reaksiyonları, anjiyonötik ödem

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Miyalji, kas zayıflığı

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın: Böbrek rahatsızlıkları

Yaygın olmayan: Hematüri, intertisyal nefrit, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, renal papiller nekroz

### **Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Kadında kısırlık

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ödem, susuzluk hissi

Yaygın olmayan: Pireksi (üşüme hissi ve ateşlenme), keyifsizlik

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, serum kreatinin düzeyinde artış

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

### *Semptomlar*

Baş ağrısı, pirozis, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, Gİ kanama, nadiren diyare, dezoryantasyon, eksitasyon, uyuşukluk, sersemlik, kulak çınlaması, baygınlık. Önemli zehirlenme vakalarında, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı oluşması mümkündür.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç alımı sonrası solunum depresyonu ve koma görülebilir ancak bu durum nadir olarak görülür.

Bir naproksen sodyum doz aşımı vakasında, hipotrombinemiye bağlı protrombin zamanında geçici uzama K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin selektif inhibisyonuna bağlı olabilir.

Birkaç hastada nöbetler görülmüştür ancak bunların naproksen ile ilgili olup olmadığı net değildir. Naproksen sodyumun hangi dozunun hayatı tehdit edici nitelikte olduğu bilinmemektedir.

### *Tedavi*

Hastalar gerekirse semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Toksik olabilecek miktarda dozlar alındıktan sonraki 1 saat içinde aktif kömür düşünülmelidir. Alternatif olarak yetişkinlerde hayatı tehdit edici miktarda aşırı dozlar alındıktan sonraki 1 saat içinde gastrik lavaj göz önünde bulundurulmalıdır.

İyi idrar çıkışı garanti edilmelidir.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Toksik olabilecek miktarda dozlar alındıktan sonra, hastalar en az dört saat boyunca gözlemlenmelidir.

Sık sık olan ya da uzun süreli konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir.

Diğer önlemler hastanın klinik durumuna göre alınmalıdır.

Naproksen sodyum proteinlere yüksek oranda bağlandığından, hemodiyaliz plazma naproksen sodyum konsantrasyonlanm düşürmez. Ancak naproksen almış olan ve renal yetmezliği bulunan bir hastada hemodiyaliz yine de uygun olabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup: Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler

ATC Kodu: M01AE02

Naproksen sodyum antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteye sahip nonsteroidal bir antiinflamatuvardır. Diğer nonsteroidal analjezik antiinflamatuvar ilaçlar gibi Naproksen prostaglandinlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini dolayısıyla prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir.

Naproksen sodyum bir santral sinir sistemi depresanı değildir ve metabolizma enzimlerini aktive etmez.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### Emilim:

Naproksen Sodyum suda kolay erir ve oral olarak alındıktan sonra gastrointestinal kanaldan süratli ve tam olarak emilir. Bu hızlı ve tam emilim sonucu ağrının giderilmesi alındıktan 20 dakika sonra belirgin bir şekilde başlar. Doruk plazma düzeyine 1-2 saatte ulaşır ve normalde 4-5 dozdan sonra bu doruk düzey sabit hale gelir.

#### Dağılım:

Ortalama plazma yarı ömrü yaklaşık 13 saattir ve tedavi dozlarında % 99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Naproksen karaciğerde yaygın biçimde 6-0 dezmetil Naproksen'e metabolize olur.

#### Eliminasyon:

Verilen dozun yaklaşık %95'i Naproksen, 6-0 dezmetil Naproksen veya konjugatları şeklinde idrarla atılır. Atılım oranı, ilacın plazmadan kaybolma oranına aynen uymaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaş ve cinsiyet:

Naproxen sodyum ile herhangi bir pediyatrik çalışma gerçekleştirilmediğinden çocuklarda naproxen sodyumun güvenilirliği gösterilmemiştir. Ancak sadece juvenil romatoid artrit'te 5 yaşından büyük çocuklarda 10 mg/kg/gün dozda 12 saat ara ile kullanılmalıdır.

#### Böbrek yetmezliği:

Naproxen sodyum farmakokinetiği böbrek yetmezliği hastalarda gösterilmemiştir.

Naproxenin metabolize olup metabolitlerinin böbreklerle atıldığı bilgisine dayanarak naproxen metabolitlerinin böbrek yetmezliği varlığında birikme potansiyeli söz konusudur.

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda naproxen'in eliminasyonu azalır. Naproxen içeren ürünler orta-ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (kreatinin klerensi < 30 ml/dak)

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### Karsinogenesisite

Naproxen, Sprague-Dawley farelerine yemeklerle birlikte 8, 16 ve 24 mg/kg/gün'lük dozlarda 24 ay boyunca verilmiştir. Karsinogenesisite görülmemiştir.

#### Mutajenite

Salmonella typhimurium, Sachharomyces cerevisiae ve fare lenfoma testlerinde mutajenite gözlenmemiştir.

#### Fertilite

Naproxen, erkek ratlarda 30 mg/kg/gün, dişi raflarda 20 mg/kg/gün oral dozlarında uygulandığında fertiliteyi etkilememiştir.

#### Teratojenite

Naproxen, rat ve tavşanlarda organogenezis döneminde 20 mg/kg/gün oral dozlarında uygulandığında teratojenite görülmemiştir.

#### Perinatal/Postnatal Üreme

Naproxen, hamile ratlarda 3. trimester süresince 2, 10 ve 20 mg/kg/gün dozlarında oral verildiğinde zor doğuma sebep olmuştur. Bunlar, bu sınıf bileşiklerin bilinen etkilerindedir ve hamile ratlarda asetil salisik asit ve indometazin ile de gösterilmiştir.

Akut oral toksisite LD50: 248 mg/kg (ratlarda)

Oral LD50 :500 mg/kg (ratlarda)

Oral LD50 :1200 mg/kg (farelerde)

Oral LD50 :4000 mg/kg (hamster)

Oral LD50 > 1000 mg/kg (köpeklerde)

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz PH 101

Mikrokristalin selüloz PH 102

Nişasta

Prejenalize nişasta 1500

Polivinil prolidon K25

Magnezyum stearat

Film kaplama maddeleri: (Opadry OY-D-7233 beyaz)

Hipromelloz

Titanyum dioksit

Talk

Polietilen glikol

Sodyum lauril sülfat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Bir yüzü şeffaf PVDC, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyo.

Her kutu 10 veya 20 blister içermektedir.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah.Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

180/97

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 14.01.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 15.10.2002

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**