

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APRALJİN FORTE 550 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir tablette;

Etkin madde:

Naproksen sodyum.....550 mg

Yardımcı maddeler

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Beyaz film kaplı, kokusuz, bir yüzü ortadan çentikli, diğer yüzü “APJ 550” baskılı, homojen görünümlü oblong tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Ağrı, primer dismenore, akut kas iskelet sistemi ağrıları 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 825 mg olup daha sonra 8 saatlik aralarla 275 mg şeklinde devam edilir.

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

Gerektiğinde daha yüksek seviyede antiinflamatuar/ 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 riskten daha fazla olduğunu gözlemelidir.

Uygulama şekli:

Ağız yolundan yeterli miktarda su ile yutulmalıdır.

Yemeklerden sonra alınmalıdır.

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 antiinflamatuvar ilaçlar ile yükseldiği bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Emniyet ve etkinlik araştırmaları tamamlanmadığından APRALJİN FORTE 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.

NSAİİ tedavisi sırasında gastrointestinal kanama riski açısından hastalar yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Naproksen sodyuma aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda APRALJİN FORTE kontrendikedir.

Aspirin veya diğer NSAİİ'lerin alımı sonucunda astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon görülen hastalara kullanılmamalıdır. Bu tür hastalarda NSAİİ'ye bağı şiddetli, nadiren ölümcül olan, anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

APRALJİN FORTE, koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisinde, peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

APRALJİN FORTE, daha önceki NSAİİ 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.

Gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk

– NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

APRALJİN FORTE koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (Gİ) riskler

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler.

Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Uyarılar

Alzheimer hastalığı riski olanlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir.

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler Trombotik Olaylar

Çeşitli COX-2 selektif ve non-selektif NSAİİ'lerin üç yıl kadar süren klinik çalışmaları, ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinin arttığını göstermiştir. COX-2 selektif veya non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risklere sahip olabilir. KV hastalığı veya KV risk faktörleri olduğu bilinen hastalar, daha fazla risk altındadır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel KV riskinin en aza indirilmesi için, en düşük etkili doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar daha önceden KV semptomlar olmasa dahi bu tür semptomlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi KV belirti ve/veya bulgular ve bunlar ortaya çıktığı takdirde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidirler.

Birlikte aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskindeki artışı azalttığına dair tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olayların gelişme riskini artırmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

COX-2 selektif NSAİİ'nin KABG cerrahisinden sonra ilk 10-14 gündeki ağrı tedavisine ait iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansının arttığı bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.3).

Hipertansiyon

APRALJİN FORTE'un dahil olduğu NSAİİ'ler yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olurlar ve bu rahatsızlıkların her biri KV olay riskinin artmasına katkıda bulunabilmektedir. NSAİİ kullanırken, tiyazid veya loop diüretikleri kullanan hastalarda, bu terapötiklere karşı verilen yanıt bozulabilir. APRALJİN FORTE'un

dahil olduğu NSAİİ'ler hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisine başlanırken ve tedavi süresince, kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Konjestif Kalp Yetmezliği ve Ödem

NSAİİ'leri alan bazı hastalarda, sıvı tutulması ve ödem gözlenmiştir. APRALJİN FORTE, sıvı tutulması veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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.

Gastrointestinal Etkiler - Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski:

APRALJİN FORTE'un dahil olduğu NSAİİ'ler, ölümcül olabilen enflamasyon, kanama, ülserasyon, mide, ince ve kalın barsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir uyarıcı semptom olmadan veya uyarıcı semptomla birlikte, herhangi bir zamanda gelişebilirler. NSAİİ tedavisi sırasında üst Gİ kanalda ciddi advers olay gelişen beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ kanal ülserleri, yoğun kanama ve perforasyon 3 ila 6 ay tedavi uygulanan hastaların yaklaşık % 1'inde ve 1 yıl tedavi olan hastalarda yaklaşık % 2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilim uzun süreli kullanımda devam etmektedir ve tedavinin herhangi bir anında ciddi Gİ olay gelişme olasılığını artırmaktadır. Ancak kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser veya gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalarda çok dikkatli reçetelenmelidir. Önceden peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, Gİ kanama riski bu risk faktörleri olmayan hastalara göre 10 kat artmıştır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid veya anti-koagülan kullanılması, uzun süreli NSAİİ kullanımı, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel durum bozukluğudur. Ölümcül Gİ olaylara ait spontan bildirimlerinin çoğu, yaşlı veya genel sağlık durumu kötü hastalara aittir, dolayısıyla bu hasta gruplarının tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel Gİ olay riskinin en aza indirilmesi için en düşük etkili doz, olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Doktorlar ve hastalar NSAİİ kullanımı sırasında gelişebilecek Gİ kanama ve ülserasyon belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ advers olaydan şüphelenirler ise, derhal ek değerlendirmeye ve tedaviye başlanmalıdır. Bu yaklaşım ciddi Gİ advers olayın ortadan kalkmasına kadar NSAİİ'lerin kesilmesi olmalıdır. Yüksek riskli hastalar için NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünölmelidir.

Renal Etkiler

NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına neden olur. Böbrek perfüzyonunun sağlanması prostaglandinlerin kompensatuar etkinliği olan hastalarda da renal toksisite gözlenmiştir. Bu hastalarda non-steroid anti-inflamatuar ilaç

kullanımı, doza bağımlı olarak prostaglandinlerin yapımında azalmaya ve ikincil olarak böbrek kan akımını azaltarak böbrek dekompanseasyonunun açıkça hızlanmasına neden olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlarda ve yaşlı hastalarda bu reaksiyonun riski daha fazladır. NSAİİ tedavinin kesilmesiyle, genellikle tedavi öncesi duruma geri dönlür.

İlerlemiş Böbrek Hastalığı

APRALJİN FORTE'un ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda kullanımına dair herhangi bir kontrollü klinik çalışma verisi yoktur. Bu nedenle APRALJİN FORTE, ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda önerilmemektedir. Eğer APRALJİN FORTE mutlaka kullanılacaksa, hastaların böbrek fonksiyonlarının yakın takibi uygundur.

Anafilaktoid Reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, APRALJİN FORTE'a karşı daha önceden maruz kaldığı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. APRALJİN FORTE, aspirin triyadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipi olan veya olmayan, rinit geçiren astım hastalarında veya aspirin veya diğer NSAİİ alımı sonrasında potansiyel olarak ölümcül, ciddi bronkospazm sergileyen hastalarda gelişir (bakınız, KONTRENDİKASYONLAR ve ÖNLEMLER – önceden mevcut astım). Anafilaktoid reaksiyon gelişen vakalarda acil müdahale düşünülmelidir.

Oküler etkiler

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

Deri Reaksiyonları

APRALJİN FORTE da dahil olmak üzere, NSAİİ'ler ölümcül olabilen eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroz (TEN) gibi ciddi advers cilt olaylarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar, uyarı olmadan oluşabilir. Hastalar ciddi deri rahatsızlığı belirti ve bulgularına karşı uyarılmalıdırlar ve deri döküntüsü veya diğer aşırı duyarlılık belirtilerinden birisi oluştuğunda ilaç kullanımı kesilmelidir.

Hamilelik

Hamileliğin son döneminde diğer NSAİİ'ler gibi APRALJİN FORTE da ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabileceği için, kullanımından kaçınılmalıdır.

Önlemler

Genel

APRALJİN FORTE, kortikosteroidlerin yerine veya kortikosteroid yetersizliğinin tedavisi için kullanılmaz. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir.

Uzun süre kortikosteroid tedavisi almakta olan hastalarda kortikosteroid tedavisi sonlandırılmak istenirse tedavi yavaşça azaltılmalıdır.

APRALJİN FORTE'un ateş ve inflamasyonun azaltılmasına yönelik farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmayan, ağırlı olduğu öngörülen komplikasyonların belirlenmesine ait tanısal bulguların kullanılabilirliğini azaltabilir.

Hepatik Etkiler

APRALJİN FORTE dahil olmak üzere, NSAİİ'leri alan hastaların % 15 kadarında, karaciğer testlerinin bir veya birden fazlasında sınırdan artışlar olabilir. Bu laboratuvar anormallikleri tedavi müddetince ilerleyebilir, değişmeyebilir veya geçici olabilir. NSAİİ'lere ait klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık % 1'inde ALT ve AST'de belirgin yükselmeler (normal değerin üst sınırının üç veya daha fazla katı) bildirilmiştir. Ayrıca nadiren sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliğini içeren (bazıları fatal sonuçlanan) nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

APRALJİN FORTE ile tedavi sırasında, bir hastada karaciğer disfonksiyonu geliştiğine dair belirti ve/veya bulgular ortaya çıktığında veya anormal karaciğer testleri olanlarda, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine ait kanıtlar incelenmelidir. Karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik belirti veya bulgular ya da sistemik belirtiler (ör; eozinofili, deri döküntüsü, vs.) ortaya çıkar ise, APRALJİN FORTE tedavisi kesilmelidir.

Hematolojik Etkiler

APRALJİN FORTE dahil olmak üzere, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşikar Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. APRALJİN FORTE dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda kanama zamanının uzadığı gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonları üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Pıhtılaşma bozuklukları olan veya anti-koagülan alan hastalarda olduğu gibi, trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz şekilde etkilenen ve APRALJİN FORTE alan hastalar, dikkatlice takip edilmelidir.

Önceden mevcut astım

Astımı olan hastalarda, aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür aspirine duyarlı hastalarda, aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar arasında, bronkospazm dahil, çapraz reaksiyon bildirilmiş olduğundan, bu hastalarda APRALJİN FORTE uygulanmamalı ve önceden beri astımı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Laboratuvar testleri

Herhangi bir uyarı semptomu olmadan ciddi Gİ kanal ülserasyonu ve kanaması oluşabileceğinden, hekimler Gİ kanama semptom ve bulgularını yakından izlemelidir. NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavide olan hastalarda tam kan sayımı ve kimyasal profil düzenli olarak takip edilmelidir. Karaciğer veya böbrek hastalığı ile uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse, sistemik belirtiler oluşursa (eozinofili, döküntü vb.) veya anormal karaciğer testleri devam eder veya kötüleşirse, naproksen sodyum tedavisi kesilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Antiasid veya kolestiramin 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 FORTE 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

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

Siklosporin

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

Mifepriston

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

Beta-blokörler

APRALJİN FORTE, beta-blokörlerin anti-hipertansif etkilerini azaltabilir.

Kardiyak glikozitler

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

Takrolimus

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

Zidavudin

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

SSRI'lar

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile NSAİİ'lar kombine edildiklerinde, gastrointestinal kanama riski artmaktadır.

Steroidler

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.

Kinolonlar

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.

ADE-Inhibitörleri

NSAİİ'lerinin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğini azaltabildikleri bildirilmiştir. NSAİİ ile birlikte ADE-inhibitörleri alan hastalarda bu etkileşime dikkat edilmelidir.

Aspirin

APRALJİN FORTE, aspirin ile beraber uygulandığında, proteine bağlanması azalır, ancak serbest APRALJİN FORTE'un klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'ler gibi aspirin ile naproksen sodyumun birlikte kullanımını, advers olay potansiyeli artışı nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

Furosemid

Pazarlama sonrası çalışmalarda olduğu gibi, klinik çalışmalarda naproksen sodyum'un bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiği gösterilmiştir. Bu yanıt, böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ile beraber

tedavide, diüretik etkinin sağlanmasının yanında, hastalar böbrek yetmezliği bulgularına karşı yakından takip edilmelidirler (bkz. Bölüm 4.4).

Lityum

NSAİİ'ler plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olmuştur. Ortalama lityum konsantrasyonu %15 artmıştır ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler NSAİİ'lerin böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle NSAİİ'ler ve lityum beraber kullanıldığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri yönünden dikkatlice takip edilmelidir.

Metotreksat

Tavşan böbrek kesitlerinde NSAİİ'lerin metotreksatın birikimini yarışmalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle metotreksatın toksisitesini arttırabilirler. NSAİİ'ler metotreksat ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Varfarin

Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjistikdir. Bundan dolayı bu ilaçları beraber kullananların, ayrı ayrı kullananlara göre ciddi Gİ kanama riski daha fazladır.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik 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)

Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

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

APRALJİN FORTE doğum sırasında önerilmemektedir, çünkü prostaglandin sentezi inhibisyonu etkileri yoluyla, fötus 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 yeteneği / Fertilité

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Naproksen sodyum ile gözlenen yan etkiler, vücut sistemlerinde aşağıdaki 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: Anaflaktoid reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, uyku bozukluğu, uykusuzluk, konfüzyon, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, rehavet hali, baş ağrısı, 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, ödem, konjestif kalp yetmezliği, sodyum retansiyonu

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, pankreatit, gastrit

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Fatal hepatit, sarılık, anormal karaciğer fonksiyonları

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, deri döküntüsü, ciltte lekelenme, purpura, deri raşları, ekimoz
Yaygın olmayan: Terleme, saç dökülmesi ve toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, Stevens Johnson sendromuna bağlı olarak 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 yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek rahatsızlıkları
Yaygın olmayan: Hematüri, intertisyel 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, yorgunluk

Araştırmalar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Baş ağrısı, konvülsiyon, koma, 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 antiinflamatuar 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 konsantrasyonlarını 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: Antiinflamatuarlar ve Antiromatik Ürünler

ATC Kodu: M01AE02

Naproksen sodyum antiinflamatuar ve analjezik aktiviteye sahip nonsteroidal bir antiinflamatuardır. Diğer nonsteroidal analjezik antiinflamatuar 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 düzeyi 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 Naproksene 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:

Naproksen sodyum ile herhangi bir pediyatrik çalışma gerçekleştirilmediğinden çocuklarda naproksen sodyumun güvenilirliği gösterilmemiştir. Ancak sadece juvenil romatoid artrit'te 5 yaşından büyük çocuklarda kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Naproksen sodyum farmakokinetiği böbrek yetmezliği hastalarda gösterilmemiştir. Naproksenin metabolize olup metabolitlerinin böbreklerle atıldığı bilgisine dayanarak naproksen metabolitlerinin böbrek yetmezliği varlığında birikme potansiyeli söz konusudur. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda naproksen'in eliminasyonu azalır. Naproksen içeren ürünler orta-ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (kreatinin klerensi <30 ml/dk)

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenesisite

Naproksen, ratlarda 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

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

Teratojenite

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

Perinatal/Postnatal Üreme

Naproksen, 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

Prejelatinize 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

48 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

Her kutu 10 veya 20 film tablet 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah.Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece /İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

181/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.01.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 20.03.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ