

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALEVE® 220 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Naproksen sodyum 220 mg
(200 mg naproksene eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık mavi, bikonveks, elips şekilli, ALEVE baskılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit belirti ve bulguların tedavisi ile akut gut artrit, akut kas iskelet sistemi ağrıları, post operatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

ALEVE'in kullanılmasına karar verilmeden önce potansiyel yarar ve riskler ile diğer tedavi seçenekleri dikkatlice gözden geçirilmelidir. Her bir hastanın tedavi edilme hedeflerine uygun olacak şekilde, etkili olan en düşük doz en kısa süreyle kullanılmalıdır. ALEVE tedavisine verilen yanıt gözlendikten sonra, doz ve uygulama sıklığı her bir hastanın ihtiyaçları göz önünde bulundurularak ayarlanmalıdır. Bu tedbir, olası yan etkileri olabildiğince düşük bir düzeyde tutmaya yardımcı olur.

Erişkinlerde günde 2 - 3 kez, 1 tablet kullanılması önerilir. Başlangıç dozu olarak 2 tablet alınması şikayetlerin daha hızlı azalmasını sağlayabilir. Hekim tarafından başka türlü önerilmedikçe, günde 3 tableten fazla alınmamalıdır. Doktora danışılmadan 4 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. Tercihen yemeklerden önce, bol sıvıyla, bütün olarak yutulur. Akut durumlarda, aç karnına da alınabilir, bu, etki başlangıcını hızlandırır.

Midesi hassas olan hastaların ALEVE'i yemek sırasında alması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer veya böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalar, günde 2 kez, 1 film kaplı tableten fazlasını almamalıdır.

Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

ALEVE 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda günde 2 tableten fazla kullanılmamalıdır. Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi yaşlıların (65 yaş ve üzeri) tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ'lerin gerekli olduğuna karar verilirse, en düşük etkili doz mümkün olan en kısa süre için kullanılmalıdır. Hastalar NSAİİ tedavisi boyunca düzenli olarak GI vakaları için izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ALEVE'in aşağıdaki durumlarda kullanımı kontrendikedir.

- Naproksene veya ürünün yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1),
- Daha önceden, ibuprofen, asetilsalisilik asit veya diğer non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) aldıktan sonra astım nöbeti, ürtiker, anjiyoödem, burun mukozası inflamasyonu veya deride alerji yaşanmışsa, (Bu tip hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaktik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir)
- Koroner Arter Bypass Cerrahisi öncesi ve sonrası dönemde,
- Açıklanamayan hematopoetik bozukluklar varlığında,
- Devam eden veya tekrarlayan peptik ülser veya kanama varlığında (en az iki ayrı ülser veya kanama epizoduna ilişkin kanıt),
- NSAİİ'lerle tedavinin neden olduğu gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olanlarda,
- Serebrovasküler kanamalar veya diğer aktif kanamalarda,
- Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliğinde,
- Şiddetli kalp yetmezliğinde,
- Hamileliğin son üç ayında (bkz. Bölüm 4.6),
- Laktasyon döneminde,
- Yüksek dozda nonsteroidal anti-inflatuar ilaçların mifarmurtid ile eşzamanlı kullanımı,
- Etkin madde içeriği çok yüksek olduğundan, 12 yaş altı çocuklarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler Risk

- NSAİİ'ler fatal seyredabilen ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokardiyal infarktüs ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. Kardiyovasküler hastalığı veya kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü bulunan hastalar daha yüksek risk altında olabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.3).
- ALEVE, koroner arter bypass graft (CABG) cerrahisini izleyen peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

Gastrointestinal Risk

- NSAİİ'ler fatal seyredabilen, kanama, ülserleşme ve mide veya bağırsakların perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal yan etkilerinde artışa neden olabilir. Bu olaylar, kullanım sırasında ve uyarı semptomları dışında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Yaşlı hastalar, ciddi gastrointestinal olaylarda daha yüksek risk altında olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Uyarılar

Kardiyovasküler Trombotik Olaylar:

COX-2 seçici ve seçici olmayan çeşitli NSAİİ'leri konu alan 3 yıl süreli klinik çalışmalarda fatal seyredabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olaylar, miyokardiyal infarktüs ve inme riskinde artış izlenmiştir. COX-2 seçici ve seçici olmayan tüm NSAİİ'ler benzer bir risk taşıyabilirler. Bu risk kullanım süresi ile artmaktadır. Bilinen KV hastalığı olan ya da KV hastalık açısından risk faktörleri sergileyen hastalar daha yüksek risk altında olabilir. NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers KV olaylara ilişkin potansiyel riski en aza indirmek için olası en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar KV semptomların bulunmadığı durumda dahi böylesi olayların gelişimi açısından dikkatli olmalıdır. Hastalar ciddi KV olayların belirti ve/veya semptomları ile söz konusu olayların ortaya çıktığı durumda atılması gereken adımlar konusunda bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı asetilsalisilik asit kullanımının, NSAİİ kullanımıyla ilişkilendirilen artan ciddi KV trombotik olay riskini azalttığını gösteren tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Eş zamanlı asetilsalisilik asit ve NSAİİ kullanımı ciddi Gİ olay riskini artırmaktadır. (bkz. Gastrointestinal uyarılar). Naproksen asetilsalisilik asitin antiplatelet etkisini hafifletebilir. Hastalar asetilsalisilik asit rejimindeyken doktorlarıyla konuşmalı ve naproksen sodyum / naproksen almayı planlamalıdır.

Kontrolsüz hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, yerleşmiş iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar, dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra ancak naproksen ile tedavi edilmelidir.

Kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan hastaların (örneğin hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içimi) daha uzun süreli tedavisine başlamadan önce benzer değerlendirmeler yapılmalıdır.

Koronar Arter Bypass Cerrahisi izleyen ilk 10-14 günde ağrı tedavisi amaçlı COX-2 seçici NSAİİ kullanımını konu alan kapsamlı, kontrollü iki klinik çalışmada miyokardiyal infarktüs ve inme insidansının arttığı saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.3).

Hipertansiyon:

ALEVE de dahil olmak üzere NSAİİ'ler hipertansiyonun ortaya çıkmasına ya da mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir ki, her iki durum da KV olay insidansındaki artış sürecinde rol oynamaktadır.

Tiyazid ya da loop diüretiği kullanan hastalarda NSAİİ kullanımını sırasında bu tedavilere verilen yanıt bozulabilir. ALEVE de dahil olmak üzere NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Kan basıncı NSAİİ tedavisine başlandığı sırada ve tüm tedavi süresince yakından izlenmelidir.

Konjestif Kalp Yetmezliği ve Ödem:

NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlemlenmiştir. ALEVE sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal Etkiler – Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski:

ALEVE'in seçici siklooksijenaz-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİİ'lerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

İstenmeyen etkiler etkili en düşük dozajın en kısa sürede kullanılması ile azaltılabilir.

Geriatrik hastalarda, NSAİİ'lerle tedavi sonucu bazısı ölümle sonuçlanabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi yan etkilerin sıklığında artış gözlemlenebilir.

ALEVE de dahil olmak üzere NSAİİ'ler mide, ince barsak veya kalın barsakta fatal seyrebilen inflamasyon, kanama, ülserasyon ve perforasyon gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilir. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ kullanan hastalarda uyarı semptomları ile birlikte ya da olmaksızın herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir.

NSAİİ tedavisi sırasında ciddi üst Gİ advers olay gelişen beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ ülserler, fazla kanama ya da perforasyon 3-6 ay süreli tedavi gören hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl süreli tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilim daha uzun süreli tedavide devam etmekte, tedavi sırasında herhangi bir anda ciddi Gİ olay gelişme olasılığını artırmaktadır. Bununla birlikte kısa süreli tedavi risksiz değildir.

Gastrointestinal kanama, ülserleşme veya perforasyon riski, geçmişte ülseri olan hastalarda (özellikle de kanama ve perforasyon ile birlikte görülmüşse) ve yaşlı hastalarda ve sigara içen hastalarda, artan NSAİİ dozlarıyla beraber yükselir. NSAİİ'ler öncesinde ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalarda son derece dikkatli reçete edilmelidir. NSAİİ kullanan ve önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalarda bir Gİ kanama gelişmesi riski bu risk faktörlerini sergilemeyen hastalardan 10 kat daha fazladır. Bu hastalar başta olası en

düşük dozla tedavi edilmelidirler. Bu hastalar için ve asetilsalisilik asit veya gastrointestinal riskleri artıran başka tıbbi ürünlerle eş zamanlı tedaviye gerek duyan hastalar için, koruyucu tıbbi ürünler (mesela mizoprostol ya da proton pompası inhibitörleri) ile kombine tedavi düşünülmelidir (bkz. aşağısı ve Bölüm 4.5).

Hepatik siroz dahil (özellikle kronik alkolizm ile ilişkiliyse) kronik karaciğer hastalığı, naproksenin total plazma konsantrasyonunu düşürürken bağlanmamış ilaç konsantrasyonunu arttırmaktadır. Artan gastro-intestinal kanama ve sıvı tutulumu riski bulunmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozuklukları olan hastalarda en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.

Özellikle yaşlı hastalar olmak üzere, gastrointestinal gastro toksisite öyküsü olan hastalar bilhassa tedavi başlangıcında, karın boşluğundaki her türlü sıra dışı semptomu (hepsinden önemlisi gastrointestinal kanamaları) haber vermelidir.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler eş zamanlı oral kortikosteroid, varfarin benzeri antikoagülan, seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya asetilsalisilik asit gibi antiplatelet ajanların kullanımı, daha uzun süreli NSAİİ tedavisi, sigara ve alkol kullanımı, ileri yaş ve kötü genel sağlık durumudur. Fatal Gİ olaylara ilişkin en spontan bildirimler yaşlılarda ve sağlık durumu bozuk hastalarda söz konusu olmuştur, dolayısıyla bu hasta grubunun tedavisi sırasında çok dikkatli olunmalıdır.

Ülseratif kolit veya Crohn hastalığı gibi gastrointestinal kanal hastalıkları konusunda medikal geçmişi olan hastalarda NSAİİ'ler dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8)

NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers Gİ olaylara ilişkin potansiyel riski en aza indirmek için, olası en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Hastalar ve hekimler NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanamaya ilişkin belirti ve semptomlar açısından dikkatli olmalıdır ve ciddi bir Gİ advers olaydan şüphe edildiğinde gerekli değerlendirme ve tedaviye hemen başlanmalıdır. Bu sürece ciddi Gİ advers olay riski ortadan kalkıncaya kadar NSAİİ tedavisinin kesilmesi de dahildir. Yüksek riskli hastalarda NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Renal Etkiler:

NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara neden olabilir. Renal toksisite, renal perfüzyon idamesinde renal prostaglandinlerin dengeleyici bir rol üstlendiği hastalarda da görülmüştür. Bu tip hastalarda non-streoidal anti-inflamatuvar ilaç kullanılması prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak da açıkça renal yetmezliği tetikleyecek renal kan akımında doza bağımlı azalmaya neden olabilir. Bu reaksiyon açısından yüksek risk taşıyan hastalar; renal fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, diüretik ve ADE inhibitörleri kullanan hastalar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesini takiben genellikle tedavi öncesi duruma göre iyileşme görülür.

Sodyum ve su tutulumu gözlenen hafif böbrek hasarı olan hastalarda doz olabildikçe düşük tutulmalıdır, nitekim, renal fonksiyonda bozulma ya da böbrek yetmezliği gelişebilir.

İlerlemiş Böbrek Hastalığı:

İlerlemiş böbrek hastalığı olan kişilerde Naproksen/Naproksen sodyum kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilen hiçbir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle ilerlemiş böbrek hastalığı olan bu kişilerde kullanımından kaçınılmalıdır. Naproksen/Naproksen sodyum tedavisinin zorunlu olduğu hastalarda hastanın böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Anafilaktoid Reaksiyonlar:

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin anafilaktik şok) ender olarak rapor edilmiştir. Diğer NSAİİ'lerde olduğu üzere, daha önce bilinen ALEVE maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. ALEVE hastalara asetilsalisilik asit ile birlikte verilmemelidir. Bu semptom kompleksi nazal polipleri olan ya da olmayan rinit geçiren veya asetilsalisilik asit veya başka bir NSAİİ kullanımı sonrasında şiddetli, potansiyel olarak fatal bronkospazm sergileyen hastalarda ortaya çıkmaktadır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4 Önceden mevcut olan astım). ALEVE kullanımını takip eden bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun ilk işaretinde tedavi durdurulmalıdır. Anafilaktik reaksiyonun ortaya çıktığı olgularda acil yardım göz önünde bulundurulmalıdır. Semptomlara karşı uygun tıbbi önlemler yetkin kişilerce alınmalıdır.

Oküler etkiler:

Çalışmalar, gözde naproksen uygulamasına atfedilebilecek değişiklikleri göstermemiştir. Nadir durumlarda, naproksen dahil NSAİİ'leri kullananlarda papillit, retrobulber optik nörit ve papilödem dahil advers oküler bozukluklar bildirilmiştir, ancak bir neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır; buna göre, naproksen içeren ürünlerle tedavi sırasında görme bozukluğu gelişen hastalar göz muayenesinden geçirilmelidir.

Cilt reaksiyonları:

NSAİİ tedavisi alan hastalar arasında, ekfoliyatif (deride pul pul dökülme) dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) dahil, bazıları ölümlü sonuçlanan ciddi cilt reaksiyonlarına ilişkin çok ender raporlar bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.8). Bu çeşit reaksiyon riskinin en fazla tedavinin başlangıcında olduğu görülmektedir. Çoğu vakada bu reaksiyonlar tedavinin ilk ayında meydana gelirler. Bu durumlar herhangi bir belirti vermeden ortaya çıkabilir. Hastalar deride görülebilecek önemli semptomlar konusunda bilgilendirilmelidir. ALEVE kullanımı deride döküntü, mukoz membranların lezyonu veya başka aşırı duyarlılık işaretlerinin görülmesi halinde hemen kesilmelidir.

Ek bilgiler:

Naproksen/naproksen sodyum aşağıdaki durumlarda sadece risk ve faydaların dikkatli bir biçimde tartılmasından sonra kullanılmalıdır:

- Doğuştan porfirin metabolizması bozukluğu (örneğin akut aralıklı porfirin) vakalarında

- Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve bağ dokusu hastalıkları (bkz. Bölüm 4.8)

Büyük çaplı cerrahi müdahaleden hemen sonra kullanılacaksa özenli tıbbi gözetim ve denetim gerekmektedir.

Ağrı kesicilerin uzun süreli kullanımı, artan ilaç dozlarıyla tedavi edilmemesi gereken baş ağrılarına yol açabilir.

Genel bir kural olarak, ağrı kesicilerin sürekli kullanımı, özellikle çok sayıda ağrı kesici etkin maddesi birleştirildiğinde, böbrek yetmezliği (analjezik nefropati) riski taşıyan kalıcı böbrek hasarına yol açabilir.

Gebelik:

Gebeliğin son döneminde diğer NSAİİ'ler gibi ALEVE'in de ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabileceği için, kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Önlemler

Genel:

ALEVE'in kortikosteroidlerin yerini tutması ya da kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören hastalarda kortikosteroidlerin bırakılmasına karar verilmişse, tedavi yavaşça aşamalı olarak kesilmelidir.

ALEVE'in ateş ve iltihaplanmayı azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, bu tür bulaşıcı hastalıkların komplikasyonlarının tespitinde bu tanı işaretlerinin kullanılabilirliğini azaltabilir.

Hepatik Etkiler:

Bir ya da daha fazla sayıda karaciğer testlerindeki sınırdan artışlar ALEVE de dahil olmak üzere NSAİİ kullanan hastaların %15'inde ortaya çıkabilir. Bu laboratuvar anormallikleri tedaviyle birlikte ilerleyebilir, aynı kalabilir ya da geçici olabilir. NSAİİ'leri konu alan klinik çalışmalarda, hastaların %1'inde ALT veya AST'deki belirgin artışlar (normal üst değerin yaklaşık üç katı ya da daha fazla) bildirilmiştir. Bunlara ilave olarak, sarılık ve fatal fulminant hepatit, karaciğer nekrozu, karaciğer yetmezliği de dahil olmak şiddetli karaciğer reaksiyonlarının söz konusu olduğu seyrek olgularda bazı fatal sonuçlar da bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eden semptomları ve/veya belirtileri olan veya anormal karaciğer test değerleri izlenen hastalar, ALEVE tedavisi sırasında daha şiddetli bir hepatik reaksiyonun gelişimine ilişkin bulgular açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığıyla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişiyorsa ya da sistemik durumlar ortaya çıkmışsa (ör, eozinofili döküntü vs) ALEVE kesilmelidir.

Hematolojik Etkiler:

Anemi, ALEVE de dahil olmak üzere NSAİİ kullanan hastalarda kimi zaman gözlenen bir durumdur. Bu durum sıvı retansiyonuna, gizli ya da gözle görülür GI kan kaybına ya

da eritropoiez üzerindeki eksik tanımlanmış bir etkiye bağlı olabilir. ALEVE de dahil olmak üzere uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastalarda, anemi belirti ya da semptomları mevcutsa hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'lar trombosit agregasyonunu inhibe ederler ve bazı hastalarda kanama zamanını uzattıkları gösterilmiştir. Asetilsalisilik asitten farklı olarak, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri nicel olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. ALEVE kullanan ve trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden istenmeyen biçimde etkilenen, koagülasyon bozuklukları olan ya da antikoagülan kullanan hastalar dikkatle takip edilmelidir.

Önceden Mevcut Olan Astım:

Astım hastalarında asetilsalisilik asit duyarlı astım söz konusu olabilir. Asetilsalisilik asit duyarlı astımı olan hastalarda asetilsalisilik asit kullanımı ölümcül olabilen şiddetli bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Asetilsalisilik asit duyarlı bu hastalarda asetilsalisilik asit ile diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar arasında, bronkospazmı da kapsayan çapraz reaktivite bildirildiği için, bu biçimde asetilsalisilik asit duyarlılığı olan hastalara ALEVE verilmemeli, önceden astımı olan hastalarda ise dikkatli kullanılmalıdır.

Laboratuvar Testleri:

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama uyarı semptomları olmadan ortaya çıkabileceğinden, hekimler Gİ kanama belirti veya semptomlarını takip etmelidir. Uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastalarda tam kan sayımı ve biyokimyasal profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Karaciğer ya da böbrek hastalığıyla ilişkili belirti ve semptomların geliştiği durumlarda, sistemik tablolar ortaya çıktığında (ör, eozinofili, döküntü vb) ya da anormal karaciğer test sonuçları devam ettiğinde ya da kötüleştiğinde ALEVE kesilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Naproksen diğer NSAİİ'ler gibi aşağıdaki tıbbi ürünlerle eş zamanlı tedavi görmekte olan hastalarda her zaman ihtiyatla kullanılmalıdır:

Gıda ve diğer antasitler:

Antasitler, yiyecekler ya da kolestiramin ile birlikte kullanılması naproksenin absorpsiyonunu geciktirebilir, ancak absorpsiyon derecesini etkilemez.

Diğer NSAİİ'ler:

Birlikte etki göstermesi nedeniyle, bir kısım NSAİİ'lerin eş zamanlı verilmesi gastrointestinal ülser ve kanama riskini yükseltebilir. Bu nedenle de Naproksen ve diğer NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Hidantoin, sülfonamid ya da sülfonilüre:

Naproksenin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmasından dolayı, hidantoin, antikoagülanlar, diğer NSAİİ'ler, asetilsalisilik asit ya da proteinlere yüksek oranda bağlanan sülfonamidleri eş zamanlı olarak alan hastalar, bu ilaçların doz aşımı belirtilerine karşı takip edilmelidir. Naproksen ve hidantoin, sülfonamid ya da

sülfonilüreyi eş zamanlı olarak alan hastalar, gerekli ise dozun değerlendirilmesi için gözlemlenmelidir. Klinik çalışmalarda, naproksen sodyum/naproksen ile antikoagülanlar ya da sülfonilüreler arasında hiçbir etkileşim gözlenmemiştir ancak bu gruptaki diğer steroid olmayan ajanlarla etkileşimler görüldüğünden yine de önlem alınması önerilmektedir.

Düşük doz asetilsalisilik asit:

Naproksen, asetilsalisilik asit tarafından indüklenen geri dönüşümsüz trombosit inhibisyonunu hafifletebilir. Klinik farmakodinamik veriler, bir günden fazla eşzamanlı (aynı gün) naproksen kullanımının ardışık olarak, düşük doz asetilsalisilik asidin trombosit aktivitesi üzerindeki etkisini inhibe ettiğini ve bu inhibisyonun naproksen tedavisinin durdurulmasından birkaç gün sonraya kadar devam edebileceğini göstermektedir. Bu etkileşimin klinik ilgisi bilinmemektedir. Artan kardiyovasküler riski olan hastalarda naproksen tedavisi, asetilsalisilik asidin kardiyovasküler korumasını sınırlayabilir.

Digoksin ve fenitoin:

ALEVE'in digoksin ve fenitoin ile eş zamanlı kullanımı bu tıbbi ürünlerin serum düzeylerini artırabilir. Digoksin ve fenitoin serum düzeyi kontrolleri, kural olarak, normal kullanım koşullarında (azami 4 güne kadar) gerekli değildir.

Lityum:

NSAİİ'lar plazma lityum düzeylerinde bir artış, renal lityum klirensinde ise düşüş oluşturmuştur. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış, renal klirens ise yaklaşık %20 oranında azalmıştır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİİ'lar tarafından inhibisyonuyla ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla, NSAİİ'lar ve lityum birlikte uygulandığında hastalar lityum toksisitesine ilişkin belirtiler açısından yakından gözlenmelidir.

Diüretikler (Furosemid), ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri:

NSAİİ'lerin ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabileceğini düşündüren raporlar mevcuttur. Bu etkileşim, NSAİİ'lerle eş zamanlı ADE inhibitörü alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemlerde, ALEVE'nin bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkilerini azaltabildiği gözlenmiştir. Bu etkiler, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmaktadır. NSAİİ'lerin ve potasyum tutucu diüretiklerin eşzamanlı uygulanmasıyla hiperkalemi riski artabilir. Diüretikler eşzamanlı olarak verilirse nefrotoksisite riski artabilir. NSAİİ'lerle eş zamanlı tedavilerde; hasta, renal bozukluk belirtileri için ve diüretik etkililikten emin olmak için yakından gözlenmelidir.

Anti-hipertansifler:

Beta-blokerlerin, diüretiklerin, ace inhibitörlerinin ve anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin anti-hipertansif etkisinde azalma. Naproksenin ADE inhibitörleri ve

anjyotensin II reseptör antagonistleri ile eş zamanlı kullanımı da böbrek yetmezliği riskini artırabilir.

NSAİİ'ler diüretiklerin ve antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilir. Bu yanıt renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuyla ilişkilendirilmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda (örneğin dehidrate hastalar veya yaşlı hastalarda) bir ADE inhibitörü ya da anjyotensin II antagonistinin, siklooksijenazı önleyen bir tıbbi ürünle eş zamanlı kullanılması; genellikle geri döndürülebilir; olası akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonunda daha da fazla kötüleşmeye yol açabilir. Bu yüzden bu yapıdaki bir bileşim, her şeyden önce yaşlı hastalarda, ihtiyatla verilmelidir. Hastalar yeterli miktarda sıvı tüketmeye teşvik edilmeli ve kombine tedaviyi takiben düzenli olarak izlenmelidir.

ALEVE ve potasyum tutucu diüretiklerin eş zamanlı kullanımı hiperkalsemiye yol açabilir.

Probenesid:

Eş zamanlı kullanılan probenesid, naproksenin plazma seviyelerini artırır ve yarılanma ömrünü oldukça uzatır.

Antibiyotikler ve Antiviraller:

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

Hormon ilaçları:

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

Glukokortikoidler ve immunosüpresanlar:

Kortikosteroid kullanımına bağlı gastrointestinal ülser ve kanama riskinde artış (bkz. Bölüm 4.4).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve asetilsalisilik asit gibi antiplatelet ajanlar:

Gastrointestinal kanama riskinde artış (bkz. Bölüm 4.4).

Metotreksat:

NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini yarışmalı biçimde inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum NSAİİ'lerin metotreksat toksisitesini arttırdığına işaret edebilir. Metotreksat alımından 24 saat önce veya sonra ALEVE verilmesi metotreksat konsantrasyonunun artmasına ve toksik etkisinde artışa yol açabilir. NSAİİ'ler metotreksat ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Siklosporin:

Siklosporinin nefrotoksik etki riski, naproksen dahil belli NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımıyla artar.

Takrolimus:

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

Antikoagülan ajanlar:

NSAİİ'ler varfarin ve heparin gibi antikoagülan ajanların etkilerini artırabilirler (bkz. Bölüm 4.4).

Varfarin:

Varfarin ve NSAİİ'lerin GI kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir. İki ilacı birlikte alan kullanıcılardaki ciddi GI kanama riski ilaçlardan sadece birini kullananlardakinden daha yüksektir.

Oksipentifilin (Pentoksifilin):

Oksipentoksifilin NSAİİ ile birlikte kullanılması, gastrointestinal kanama ve ülserasyon riskini artırabilir.

Mifamurtid:

Yüksek dozda nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların mifamurtid ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir.

Laboratuvar testleri:

Naproksen, 17-ketojenik steroidlerin bazı testlerini etkileyebileceğinden, adrenal fonksiyon testleri yapılmasından 48 saat önce ilacın bırakılması önerilir. Benzer olarak naproksen üriner 5-hidroksiindolasetik asitin bazı testleri ile etkileşebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Naproksen sodyum etkileşimi ile ilgili, özel popülasyonlara spesifik (pediyatrik/geriyatrik popülasyonlar, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği olan hastalar) yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, gebeliğin bir ve ikinci trimesteri için C, üçüncü trimesteri için D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Naproksen kullanımı kadın fertilitesinde bozulmaya yol açabilir ve hamile kalmaya çalışan kadınlarda tavsiye edilmez. Hamile kalmakta güçlük geçen veya fertilitte araştırması yapılan kadınlarda, naproksenin kesilmesi düşünülmelidir.

Gebelik dönemi

Gebeliğin bir ve ikinci trimesteri için,

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonel/ fötal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ALEVE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesteri için,

Naproksen'in gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. (bkz. Bölüm 4.6)

Gebeliğin bir veya ikinci trimesterinde Naproksen ancak kesinlikle gerekli olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Prostaglandin sentezinin engellenmesinin gebelik ve/veya embriyo-fetus gelişimi üzerinde olumsuz tesiri olabilir. Epidemiyolojik araştırmalardan gelen veriler, erken gebelik sırasında prostaglandin inhibitörü kullanımı ardından kalp malformasyonu ve karn duvarında doğuştan yarığın yanı sıra artan doğum kusurları riskini akla getirmektedir. Riskin tedavinin doz ve süresiyle arttığına inanılmaktadır.

Non-steroidal antiinflatuvar ilaçların fetus kardiyovasküler sistemindeki bilinen etkileri (duktus arteriyozusun kapanması) yüzünden gebelikte (özellikle geç dönem gebelikte) kullanımından kaçınılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde bir prostaglandin inhibitörü kullanımının implantasyon öncesi ve sonrası kayıp, embriyo-fetus ölümünde artışa yol açtığı doğrulanmıştır. Buna ek olarak, organogenez dönemi esnasında, prostaglandin sentez inhibitörü verilmiş olan hayvanlarda farklı tipte anormalilerin (kardiyovasküler dahil olmak üzere) görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir.

Sancı ve doğum

Naproksen içeren ürünler, prostaglandin sentezini inhibe edici etkisi sayesinde, hem anne hem de çocukta kanama eğilimini artırarak, fetal dolaşımı olumsuz yönde etkileyebileceği ve kasılmaları önleyebileceği için sancı ve doğumda önerilmez.

Gebeliğin üçüncü üç ayında tüm prostaglandin inhibitörleri

- fetusu aşağıdaki risklere maruz bırakabilirler:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun prematüre kapanması ve pulmoner hipertansiyon ile);
- Oligohidramniyosizli böbrek yetmezliğine yol açabilen böbrek bozukluğu

- gebeliğin sonunda anne ve çocuğu aşağıdaki risklere maruz bırakırlar:

- Kanama süresinin uzama olasılığı, çok düşük dozlarda bile meydana gelebilecek antiplatelet etkisi;

- Uzatmalı veya gecikmeli doğumla sonuçlanan, rahim kasılmalarının engellenmesi durumu

Naproksen, bu nedenle gebeliğin son üç ayında kontrendikedir.

ALEVE, doğum sonrası artan kanama olasılığı yüzünden lohusalık döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren annelerin sütünde naproksene rastlanmıştır. Bu nedenle naproksen sodyumun emziren annelerde kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Siklooksijenaz/protaglandin sentezini engelleyen tıbbi ürünlerin, yumurtlamayı aksatarak kadın doğurganlığına müdahale edebileceğine ilişkin belli miktarda kanıt mevcuttur. Bu etki tedavi kesilerek geri döndürülebilir. Gebe kalmak isteyen, gebe kalmakta zorlanan ya da infertilite nedeniyle tetkikleri yapılan kadınlarda kullanılmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, naproksen sodyum/naproksen kullanımı ile uyusukluk, baş dönmesi, vertigo, uykusuzluk gibi istenmeyen etkiler gözlenmiştir. Hastalar, araç veya makine kullanmadan önce nasıl tepki verdikleri konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda listelenen istenmeyen etkiler, naproksenle tedavinin; romatizmalı hastaların yüksek doz, uzun dönem tedavisinden kaynaklananlar da dahil; açığa çıkan tüm istenmeyen etkilerini içerir. Çok ender raporlar dışındaki tüm istenmeyen etkilerin belirlenen sıklıkları, oral dozaj formlarında maksimum 660mg naproksene (=3 film kaplı ALEVE tableti) kadar günlük dozların kısa dönem kullanımına ilişkindir.

Aşağıdaki advers olaylarla karşılaşılması halinde, bunların öncelikle doza bağlı oldukları ve hastadan hastaya değişkenlik gösterebilecekleri dikkate alınmalıdır.

En sık gözlemlenen istenmeyen etkiler sindirim sistemine ilişkin olanlardır. Bilhassa yaşlı hastalar arasında, bazen ölümlü sonuçlanan, peptik ülserler, perforasyonlar veya kanamalar oluşabilir (bkz. Bölüm 4.4). ALEVE kullanımını takiben mide bulantısı, kusma, ishal, şişkinlik, kabızlık, hazımsızlık, karın ağrısı, melena, kan kusma, ülserli stomatit, kolit ve Crohn hastalığında şiddetlenme (bkz. Bölüm 4.4) bildirilmiştir. Gastrit daha az sıklıkla rapor edilmiştir.

Özellikle gastrointestinal kanama riski doz aralığı ve tedavi süresine bağlıdır.

NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir.

Klinik deneyler ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİİ'lerin kullanımında (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) arteriyel trombotik olayların (özellikle miyokard enfarktüsü veya inme) (bkz. Bölüm 4.4) görülme riskinde küçük bir artış görülebileceğini öne sürmektedir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek:

Şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ensede sertlik veya bilinç bulanıklığıyla görülen aseptik menenjit semptomları. Bağışıklık sistemi hastalıkları olan hastaların (SLE, konektif doku hastalığı) bu tip istenmeyen etkilere yatkınlığı var gibi görülmektedir.

NSAİİ'lerin sistemik kullanımıyla geçici olarak ilişkili enfeksiyon hastalıklarının kötüleşmesi (mesela nekrotizan fasiit) tanımlanmıştır. Bu olasılıkla NSAİİ'lerin etki mekanizmasıyla bağlantılıdır.

ALEVE kullanımı sırasında enfeksiyon işaretleri ortaya çıkar veya kötüleşirse, antiinfektif/antibiyotik tedavi gereğinin saptanabilmesi için, hastaların bu durum üzerine derhal bir doktora danışması tavsiye edilir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Hematopoetik bozukluklar (lökopeni, trombositopeni, pansitopeni/aplastik anemi, hemolitik anemi, eozinofili ve agranülositoz). Baştaki semptomlar aşağıdaki gibi olabilir: ateş, boğaz ağrısı, yüzeysel ağız yaraları, grip benzeri semptomlar, ağır yorgunluk, burun kanamaları ve deri kanamaları

Uzun dönemli tedavi sırasında kan sayımı düzenli olarak izlenmelidir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Döküntü, kaşıntı, prurit, purpura veya ekimoz, anjiyonörotik ödemli aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Çok seyrek:

Ölümcül sonuçlanabilen şok durumları dahil anafilak/anafilaktoid reaksiyonlar, astım nöbetleri (olasılıkla kan basıncında düşmeyle beraber), bronkospazm, eozinofilik pnömoni, şiddetli sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları. Bu reaksiyonların işaretleri aşağıdaki gibi olabilir: Yüz, dil ve gırtlakta ödem, dispne, taşikardi ve yaşamı tehlikeye sokan şok noktasına kadar gidebilen kan basıncı düşüşü.

Ürünün ilk sefer kullanımında olabileceği üzere, böylesi olaylar gerçekleşirse acil tıbbi yardıma gerek vardır.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:

Uykusuzluk, huzursuzluk, uyaranlara karşı aşırı duyarlı olma durumu, yorgunluk.

Çok seyrek:

Psikiyatrik rahatsızlıklar, depresyon, rüya anormallikleri, konsantre olamama

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Baş ağrısı veya baş dönmesi, sersemlik hali gibi santral sinir sistemi bozuklukları.

Yaygın olmayan:

Uyuşukluk, uykusuzluk, uyku eğilimi

Çok seyrek:

Kramp nöbetleri, Otoimmün hastalıkları olan hastalarda aseptik menenjit,

Kognitif fonksiyon bozuklukları, havaleler

Bilinmiyor:

Optik nörit baş ağrıları, parestezi konsantrasyon bozukluğu

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan:

Görme bozukluğu.

Çok seyrek:

Papilit, retrobulber optik nörit.

Bilinmiyor:

Mercek ve papilödem, kornea opasitesi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek:

Kulak çınlaması ve duyma bozuklukları, baş dönmesi (vertigo)

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek:

Kalp yetmezliği, akciğer ödemi, kalp çarpıntısı

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek:

Hipertansiyon, vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek:

Bronkospazm, astım nöbetleri (tansiyon düşüklüğü ve tansiyon düşüklüğü olmadan), eozinofilik pnömoni, dispne

Bilinmiyor:

Alveolit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Dispepsi, mide bulantısı, mide yanması, mide ağrıları

Yaygın olmayan:

Şişkinlik, kabızlık veya ishal. hematemez, melena veya kanamalı ishal ve bazı durumlarda kanama ve perforasyon ile birlikte seyreden gastrointestinal ülserler.

Seyrek:

Kusma, gastrit, gastrointestinal kanamalar.

Çok seyrek:

Stomatit, özofajit, pankreatit, kolit, aftöz ülser, bağırsak ülseri.

Hastalara, ciddi ölçüde üst karın boşluğu ağrısı, melena veya hematemez gerçekleşmesi halinde, ALEVE almayı durdurmaları ve derhal tıbbi yardım istemeleri gerektiği anlatılmalıdır.

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok seyrek:

Özellikle uzamış tedavide karaciğer hasarı, hepatit (ölüm vakaları dahil) ve sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:

Ekzantem(egzema), prurit, ürtiker, Lichen planus

Seyrek:

Anjiyonörotik ödem, ışığa karşı aşırı hassasiyet

Çok Seyrek:

Genelde geri döndürülebilir saç kaybı (alopesi), psödopofiri, Stevens-Johnson sendromu ve toksik üst deri nekrolizi (Lyell sendromu) gibi büllü deri tepkileri, ilaç egzantemi, kasılmalar, pustuler reaksiyonları, cilt egzeması, terleme dahil fotosensitivite ve fotosensitivite reaksiyonları, porfirik cutanea tarda veya büllü epidermoliz, ekimoz, purpura, eritema multiforme, eritema nodozum, sistemik lupus eritematozus.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:

Kas ağrıları, kas zafiyeti

Çok seyrek:

NSAİİ'nin sistemik ve zamansal kullanımı ile bağlı olarak enfeksiyondan kaynaklı iltihapların (örneğin nekrotizan fasiit oluşumu) kötüye gittiği belirtilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek:

İdrar çıkışında azalma, ödem oluşumu (özellikle yüksek tansiyonlu veya böbrek yetmezliği olan hastalarda)

Çok seyrek:

Özellikle uzun süreli tedavide böbrek hasarı (papiler nekroz), hiperürisemi, periferik ödem, akut böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, interstisyel nefrit, renal hematuri, proteinüri.

Uzatılmış kullanımda böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlemeye alınmalıdır.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek:

Kadınlarda kısırlık.

Konjinal, ve kalıtsal /genetik hastalıklar

Çok Seyrek:

Ductus arteriosus'un kapanışı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek:

Pireksi (ateş ve soğukluk hissi ile),

Çok Seyrek:

Ödem, susuzluk, hastalık hissi.

Hastalar gereken durumlarda bu semptomlar ortaya çıktığında ilacın kullanımını durdurmaları ve derhal doktora başvurmaları gerektiğine dair bilgilendirilmelidir:

Nefes darlığı

Ciddi tansiyon düşüklüğü

Bilincin etkilenmesi veya genel durumun büyük oranda etkilenmesi

Yüz veya boğazda şişlikler, yutma şikayetleri

(Kaşınma yapan) cilt egzaması, kızarıklık, ciltte kabarcık veya kanama

Ateş ile lokal olarak ağrılı ve aşırı ısınmış kızarıklık ve şişlik

Ciddi baş veya karın ağrıları-özellikle de aniden oluşuyorsa

Kan kusma veya koyu renkte kusma

Kanlı veya siyah dışkı

Kalp şikayetleri (göğüste ağrılar)

İştahsızlık ile aşırı yorgunluk, cildin veya gözlerin sararması ile veya sararma olmadan

Baş ağrısı ile boyun tutulması

Görme veya duyma bozuklukları

Grip benzeri semptomlar, ağızda yaralar, boğaz iltihapları ve burun kanaması

Laboratuvar araştırmaları:

Çok seyrek:

Serum kreatinin seviyesinde artış, karaciğer değerlerinde değişme

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

Doz aşımı semptomları:

Belirgin doz aşımı baş dönmesi, uyuşukluk, epigastrik ağrı, karın rahatsızlığı, mide ekşimesi, hazımsızlık, bulantı ve kusma, karaciğer fonksiyonunda geçici değişiklikler, hipoprotrombinemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, metabolik asidoz, apne veya yönelim bozukluğu ile karakterize edilebilir. Naproksen sodyum hızla emilebileceğinden, yüksek ve erken kan seviyeleri beklenmelidir.

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

Bir naproksen doz aşımı vakasında, hipertrombinemiye 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. Naproksenin 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 hayati tehdit edici miktarda aşırı dozlar alındıktan sonra 1 saat içinde gastrik lavaj göz önünde bulundurulmalıdır.

Yeterli idrar çıkışı sağlanmalıdır.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

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

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

Diğer önlemler hastanın klinik durumuna göre alınmalıdır.

Naproksen, proteinlere yüksek oranda bağlandığından, hemodiyaliz, plazma naproksen 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: Antiinflamatuar ve antiromatizmal ürünler, nonsteroidler. Propionik asit türevleri.

ATC kodu: M01A E02

Naproksen, alışlagelmiş hayvan inflamasyon modellerinde prostaglandin sentezi inhibisyonu yoluyla etkili olduğu kanıtlanmış, non steroid bir antiinflamatuar ilaç/analjeziktir. Naproksen insanlarda ağrı, şişme ve ateşi azaltır. Naproksen, seçici olmayan bir COX inhibitörüdür, hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini inhibe ederek

çalışır. Trombosit agregasyonunu azaltan, COX-1'e bağlı tromboksan sentaz A2 (TXA2) oluşumunu ve önemli bir vazodilatuar mediatör olan, COX-2'ye bağlı prostasiklin (PGI2) oluşumunu inhibe eder.

Naproksen buna ek olarak platelet agregasyonunu da önler.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Naproksen sodyum ağızdan verildikten sonra midedeyken kısmen ve daha sonra ince barsakta tamamen emilir. Bir doz alınmasından sonra 1-2 saat içinde doruk plazma konsantrasyonlarına erişilir. Tedavi açısından etkili plazma konsantrasyonu 15 mcg/ml'in üzerindedir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 99 ve dağılım hacmi yaklaşık olarak 0,1 l/kg'dır. Naproksen sodyum plasentadan geçer. Ayrıca, anne sütüne de geçer (% 1). Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda bağlanmamış naproksenin plazma konsantrasyonu artar.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:

Eliminasyonu ağırlıklı olarak böbrek yoluyla yapılır. Sağlıklı denekler ve böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü 10 ila 18 saattir. Naproksen ve metabolitlerinin böbrekten atılımı ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda azalır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Önerilen dozajında doğrusal farmakokinetik profil gösterir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Naproksenin subkronik ve kronik toksisitesi hayvanlarla yapılan deneylerde gastrointestinal sistemde lezyonlar, ülserler ve yüksek dozlarda böbrek hasarıyla kendini göstermiştir.

In vitro ve *in vivo* araştırmalar, naproksenin herhangi bir mütajenik potansiyeline dair hiçbir belirti göstermemiştir.

Sıçanlarda yapılan iki yıllık bir çalışma, naproksenin herhangi kanserojen potansiyeline dair belirtiyi ortaya koymamıştır.

Naproksenin sıçanlar veya tavşanlar üzerinde herhangi bir embriyo-toksik etkisi yoktur. Üç hayvan türü (sıçan, fare ve tavşan) üzerinde yapılan araştırmalarda hiçbir teratojenik potansiyel gösterilmemiştir. Günde 30 mg/kg'lık bir doz verilmesini takiben erkek ve kadın üretkenliğinde hiç bir bozukluk saptanamamıştır. Buna karşın yüksek dozda naproksen tavşanlarda yumurtlamanın engellenmesine yol açmıştır. Sıçanlarda yürütölen

bir doğum öncesi ve sonrası araştırmada, naproksen doğum sürecinde bozukluklara (doğumun engellenmesi, kanama) yol açmış, ancak bunun yavrunun doğum sonrası gelişimi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K-30

Mikrokristalin selüloz

Talk

Magnezyum stearat

Saf su

Opadry Blue YS-1-4215*

* Opadry Blue YS-1-4215; Hidroksipropilmetil selüloz, Titanyum dioksit, Polietilen glikol 8000, FD&C Blue No.2 (İndigo carmine, E 132) alüminyum lak içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklarız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Alüminyum blister ambalajda 20 film kaplı tablet.

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 Yönetmelikleri" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : Bayer Türk Kimya San. ve Ltd. Şti.

Adresi : Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No:53 34770 Ümraniye/İstanbul

Tel : (0216) 528 36 00

Fax : (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

219/98

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.07.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

-