

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RANDOL FORT 500 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her tablet, 500 mg naproksen içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 92 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, oblong, çift kenarlı, bikonveks, her iki yüzü enine çentikli tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde romatoid artrit, osteoartrit, akut gut ve ankilozan spondilit'te analjezik ve antiinflamatuvar etkinlik için:

##### a. Başlangıç tedavisi:

Günlük doz 500-1000 mg olup, genellikle 12 saat aralıklarla 2 defada alınması şeklindedir.

1.Şiddetli gece ağrısı ve/veya sabah katılığı şikayetleri olanlarda,

2.Yüksek dozda kullanılan başka bir antiromatizmal ilaçtan RANDOL FORT'a geçilmesi düşünüldüğü durumlarda,

3.Ağrının önde gelen belirti olduğu osteoartritli hastalarda, tedaviye günde 1 adet RANDOL FORT ve 1 adet RANDOL (toplam 750 mg naproksen) veya 2 adet RANDOL FORT (toplam 1000 mg naproksen) ile başlanmalı ve birkaç hafta devam edilmelidir.

*b. İdame tedavisi:*

12 saatlik aralarla alınan 1-2 tablet (500-1000 mg) şeklinde yapılır. Sabah ve akşam dozları hastanın önde gelen şikayetlerine (gece ağrısı, sabah katılığı vb) göre düzenlenir.

RANDOL FORT, idame tedavisinde sabah veya akşam alınan 500-1000 mg'lık tek dozlarda etkindir.

Adet sancısı, doğum sonrası emzirmeyen annede ve rahim içi araç uygulamasını takiben meydana gelen ağrılarda analjezi amacıyla: Başlangıçta 1 adet RANDOL FORT (500 mg naproksen) verilir, daha sonra 6-8 saatlik aralarla 1 adet RANDOL (250 mg naproksen) ile devam edilir.

Yetişkinlerde diğer endikasyonlarda: Başlangıçta 1 adet RANDOL FORT (500 mg naproksen) verilir, daha sonra 6-8 saatlik aralarla 1 adet RANDOL (250 mg naproksen) ile devam edilir.

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

Gerektiğinde daha yüksek seviyede antiinflamatuvar/analjezik aktivite sağlamak için düşük dozları iyi tolere eden hastalarda 6 aya kadar günlük doz 1500 mg'a kadar arttırılabilir. 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 antiinflamatuvar ilaçlar ile yükseldiği bildirilmiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Güvenlilik ve etkililik araştırmaları tamamlanmadığından RANDOL FORT 16 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Ancak sadece juvenil romatoid artriti olan 5 yaş-15 yaş arası çocuklarda 10mg/kg/gün dozda 12 saat ara ile kullanılmalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda, naproksenin plazma düzeyleri değişmemesine rağmen serbest fraksiyonu artmıştır. Yaşlılarda ilacın eliminasyonu azalabileceğinden, dozajda dikkatli olunmalı, etkili en düşük dozda ve en kısa süre ile kullanılmalıdır.

NSAİİ tedavisi sırasında gastrointestinal kanama riski açısından hastalar yakından izlenmelidir.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

RANDOL FORT, naproksen veya naproksen sodyum içeren reçeteli ve reçetesiz satılan ürünlere karşı alerjik reaksiyonları olan hastalarda kontrendikedir. Ayrıca aspirin veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvar/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.

RANDOL FORT, 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 by-pass greft (KABG) cerrahisinde perioperatif dönemde ağrı tedavisinde kullanılmamalıdır.

RANDOL FORT, hamileliğin 3. trimesterinde kontrendikedir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Kardiyovasküler (KV) risk

RANDOL FORT ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskini artırabilir ve bunlar fatal olabilir. Tüm NSAİ ilaçlar için risk benzerdir. Bu risk doz, kullanım süresi ve başlangıçtaki KV risk faktörleriyle birlikte artabilir. Bilinen KV hastalığı olan hastalar daha büyük risk altında olabilir. (bkz. bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

RANDOL FORT, koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

#### Gastrointestinal (GI) riskler

RANDOL FORT dahil olmak üzere, NSAİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda uyarıcı semptomlar eşliğinde ya da böyle semptomlar olmaksızın kanama, ülserasyon ve mide, ince ya da kalın barsak perforasyonu gibi fatal olabilen ciddi GI olaylar görülür (bkz. bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

#### *Genel*

Naproksen, 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.

Naproksenin ateş ve inflamasyonun azaltılmasına yönelik farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmayan, ağrılı olduğu öngörülen komplikasyonların belirlenmesine ait tanısal bulguların kullanılabilirliğini azaltabilir.

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

#### *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) olayları gelişme riskini artırmaktadır. (bkz. bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

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. kontrendikasyonlar)

Son yıllarda yapılan önemli klinik çalışmalar, diğer NSAİİ'lara (diklofenak vb.) göre KVS üzerinde istenmeyen etkiler açısından naproksenin daha güvenli olduğunu belirtmektedir.

NSAİİ ilaçları kullanırken, kalp yetmezliği, kalp fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon da dahil olmak üzere sodyum kısıtlanmasının söz konusu olduğu hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. 10 günden sonraki kullanımlarda bu risklerde artış olmaktadır. RANDOL FORT baz naproksen molekülü içerdiğinden sodyum içermez.

#### *Hipertansiyon*

RANDOL FORT'un dahil olduğu NSAİİ'ler yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonunun 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. 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. RANDOL FORT, sıvı tutulması veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### *Gastrointestinal Etkiler-Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski:*

Tedavinin herhangi bir anında, önceden geçirilmiş ciddi gastrointestinal olaylar veya haber verici semptomlar olsun veya olmasın naproksen 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. 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 GI olay riskinin en aza indirilmesi için en düşük etkili doz, olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Doktorlar ve hastalar NSAİİ kullanımı sırasında gelişebilecek GI 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 düşünülmelidir.

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 (bkz. bölüm 4.3. kontrendikasyonlar) ülser hikayesi olan hastalarda ve yaşlılarda NSAİ ilaçların dozları artıça, 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 rahatsızlık 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. RANDOL FORT tedavisi alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon ortaya çıktığında, tedavi kesilmelidir.

Gastrointestinal hastalık hikayesi olan hastalarda, RANDOL FORT 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, naproksenin genelde iyi tolere edildiğini göstermiştir.

Diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ile olduğu gibi, gastrointestinal komplikasyonların sıklığı ve şiddeti, RANDOL FORT dozu ve tedavi süresindeki artışla birlikte artabilmektedir. Oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, seçici serotonin geri-alım inhibitörleri veya aspirin 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 klerensi 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, RANDOL FORT kesilmelidir.

#### *Anafilaktik (anafilaktoid) reaksiyonlar*

Aşırı duyarlık reaksiyonları, duyarlı kişilerde ortaya çıkabilir. Anafilaktik (anafilaktoid) reaksiyonlar aspirine, diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlara veya naproksen 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*

RANDOL FORT 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, RANDOL FOR böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya böbrek hastalığı hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü naproksen 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 rolü vardır. Bu hastalarda RANDOL FORT 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. RANDOL FORT'un kesilmesini takiben genellikle tedavi öncesindeki duruma geri döner. RANDOL FORT, bu tür hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve serum kreatinin ve/veya kreatinin klerensinin izlenmesi önerilmektedir. Bu hastalarda naproksen metabolitlerinin aşırı birikme olasılığından kaçınmak için günlük dozajın azaltılması düşünülmelidir.

#### *İlerlemiş Böbrek Hastalığı*

Naproksen ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda kullanımına dair herhangi bir kontrollü klinik çalışma verisi yoktur. Bu nedenle RANDOL FORT ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda önerilmemektedir. Eğer RANDOL FORT mutlaka kullanılacaksa, hastaların böbrek fonksiyonlarının yakın takibi uygundur.

RANDOL FORT'un başlangıçtaki kreatinin klerensi 30 mL/dak'dan az olan hastalarda kullanılması önerilmez, çünkü bu tür hastalarda naproksenin metabolitlerinin biriktiği görülmüştür.

Naproksenin proteine bağlanma oranı yüksek olduğu için, hemodiyaliz naproksenin plazma konsantrasyonunu azaltmaz.

#### *Karaciğer üzerine etkileri*

Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar 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 antiinflamatuvar 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*

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

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

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

#### *Oküler etkiler*

Çalışmalarda, naproksen uygulamasına dayandırılabilir oküler değişiklikler gösterilmemiştir. Nadir olgularda, papillit, retrobulbar optik nörit ve papillödem 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.

#### *Hamilelik*

Hamileliğin son döneminde diğer NSAİ'ler gibi naproksen de ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabileceği için, kullanımından kaçınılmalıdır.

Alzheimer hastalığı riski olanlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir.

#### *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-inflamatuvar ilaçlar arasında, bronkospazm dahil, çapraz reaksiyon bildirilmiş olduğundan, bu hastalarda naproksen uygulanmamalı ve önceden beri astımı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

#### *Hastalar için bilgi*

**Hastalar tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında aşağıda belirtilen noktalar tarafından bilgilendirilmelidir.**

- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, Naproksen, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek miyokard infarktüsü veya inme gibi ciddi KV yan etkilere neden olabilir. Ciddi KV yan etkiler herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, zayıflık, konuşmada bozulma gibi semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemediğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Kardiyovasküler etkiler)
- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, Naproksen, GI rahatsızlığa ve nadiren de hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek ülser ve kanama gibi ciddi GI yan etkilere neden olabilir. Ciddi GI sistem ülserasyonu ve kanaması herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar ülserasyon ve kanamanın semptom ve bulguları açısından dikkatli olmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemediğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Gastrointestinal etkiler-Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski)
- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, Naproksen, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek eksfoliyatif dermatit, SJS ve TEN gibi ciddi dermatolojik yan etkilere neden olabilir. Ciddi deri reaksiyonları herhangi bir uyarı olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar deri döküntüsü



ve kabarcık, ateş semptom ve bulguları veya kaşıntı gibi hipersensitivitenin diğer bulguları açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Hastalarda herhangi bir döküntü gelişirse hemen ilacı kesmeleri ve mümkün olduğunca çabuk hekimine danışması tavsiye edilmelidir.

- Açıklanamayan bir kilo artışı veya ödeme ait semptom ve bulguyu hastalar hızlıca hekimlerine bildirmelidir.
- Hastalar hepatotoksisitenin semptom ve bulguları açısından bilgilendirilmelidir (bulantı, yorgunluk, letarji, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet ve soğuk algınlığı benzeri semptomlar). Bunlar oluştuğu takdirde, hastalar tedaviyi sonlandırmalı ve hızlı medikal tedavi almalıdır.
- Hastalar anafilaktik reaksiyonun bulguları açısından bilgilendirilmelidir (nefes almada güçlük, yüz ve boğazın şişmesi). Bunlar oluştuğunda, hastaların hızlıca acil servise gitmeleri konusunda uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- Gebeliğin son döneminde, diğer NSAİ ilaçlar gibi, naproksen alınmamalıdır çünkü duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilir.

#### **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 tedavisi kesilmelidir.

RANDOL FORT laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Antasid veya kolestiramin ile birlikte uygulanması naproksenin emilimini geciktirebilir, ancak emilim miktarını etkilemez.

RANDOL FORT'un besinler ile birlikte uygulanması, naproksenin emilimini geciktirebilir, ancak emilim miktarını etkilemez.

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

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

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

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

Tüm NSAİİ'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.

RANDOL FORT, beta-blokörlerin anti-hipertansif etkilerini azaltabilir.

Naproksen ve diğer NSAİİ'ler antihipertansiflerin etkilerini azaltabilir ve ADE inhibitörlerinin kullanımına bağlı böbrek hasarı riskini artırabilir.

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

NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde, muhtemel nefrotoksosite 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 RANDOL FORT tedavisinin kesilmesi önerilmektedir, çünkü naproksen 17-ketojenik steroidlere ait bazı testleri hatalı olarak etkileyebilmektedir. Benzer şekilde, RANDOL FORT tedavisi idrarda 5- hidrokşi 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, RANDOL FORT 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.

#### Aspirin

RANDOL FORT, aspirin ile beraber uygulandığında, proteine bağlanması azalır, ancak serbest RANDOL FORT'un klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'ler gibi aspirin ile naproksenin birlikte kullanımı, advers olay potansiyeli artışı nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

#### Furosemid

Pazarlama sonrası çalışmalarda olduğu gibi, klinik çalışmalarda naproksenin 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.

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

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Herhangi bir NSAİİ gibi, yaşlı hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır (65 yaş ve üzeri)

#### **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 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 için gebeliğin 3. trimesterinde gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

RANDOL FORT 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 fetüsü kardiyovasküler sistemini etkilemektedir (ductus arteriosus kapanması). Dolayısıyla, RANDOL FORT kesin olarak gerekli değil ise, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

RANDOL FORT doğum sırasında önerilmemektedir, çünkü prostaglandin sentezi inhibisyonu etkileri yoluyla, fetüs kan dolaşımını istenmeyen bir şekilde etkileyebilirler ve uterus kasılmalarını inhibe edebilirler, böylece uterus 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/Fertilite**

Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç ile olduğu gibi, RANDOL FORT kullanımı fertilitiyi bozabilir ve hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebe kalma güçlüğü olan veya kısırlık incelemeleri yapılan kadınlarda, RANDOL FORT'un kesilmesi düşünülmelidir.

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

RANDOL FORT 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**

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: 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).

### **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, konjestif kalp yetmezliği, sodyum retansiyonu

**Vasküler hastalıklar**

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-biliyer hastalıklar**

Seyrek: Hepatit, sarılık, fatal hepatit, anormal karaciğer fonksiyonları.

## **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

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

Yaygın olmayan: Terleme, saç dökülmesi, epidermal nekroliz, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromuna bağlı bülloz reaksiyonlar, eritema nodozum, liken planus, pustular 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, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, renal papiller nekroz, serum kreatinin yükselmesi

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

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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, pirozis, bulantı, kusma, epigastirik ağrı, Gİ kanama, nadiren diyare, dezoryantasyon, eksitasyon, uyuşukluk, sersemlik, kulak çınlaması, baygınlık, konvülsiyon, koma. 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 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. 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 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 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:** Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler

ATC kodu: M01AE02

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

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

##### Emilim:

Naproksen ağız yoluyla alındıktan sonra gastrointestinal kanaldan süratle ve tam olarak emilir. Doruk plazma düzeyleri 2-4 saatte oluşur ve normalde 4-5 dozdan sonra bu doruk düzeyleri

devamlı sabit hale gelir. Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşım süresi besinlerle birlikte alımında uzayabilir. Tek doz olarak verilen naproksen ile doruk plazma düzeyine aç karnına verildiğinde 4 saatte besinle birlikte verildiğinde yaklaşık 12 saatte ulaşılmaktadır.

Dağılım:

Ortalama biyolojik 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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bildirilmemiştir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler:**

Yaş ve cinsiyet

Naproksen ile herhangi bir pediyatrik çalışma gerçekleştirilmediğinden çocuklarda naproksenin güvenliliği gösterilmemiştir.

Böbrek yetmezliği

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

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Karsinojenite

Naproksen, Sprague-Dawley farelerine yiyecekler ile beraber 24 aylık bir dönemde 8, 16 ve 24 mg/kg/gün dozlarında uygulanmıştır. Naproksen, ratlar'da karsinojenik görülmemiştir.

Mutajenite

*Salmonella typhimurium* (5 hücre serisi), *Sachromyces cerevisiae* (1 hücre serisi) suşlarında ve fare lenfoma testlerinde mutajenite gözlenmemiştir.

Fertilite

Oral olarak 30 mg/kg/gün dozunda erkek ve 20 mg/kg/gün dozunda dişi ratlara uygulama sonrası Naproksen gebeliği etkilememiştir.



Teratojenite

Ratlarda ve tavşanlarda organogenezis safhasında oral olarak 20 mg/kg/gün dozunda uygulama naproksen için teratojenik değildir.

Perinatal/Postnatal Üreme

Hamile ve 3. Trimesterdeki ratlara 2, 10 ve 20 mg/kg/gün dozundaki oral naproksen uygulaması zorlu doğum ile sonuçlanmıştır. Bu, bu çeşit bileşimlerin bilinen bir etkisidir ve hamile ratlarda aspirin ve indometazin ile de gösterilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Polivinil pirolidon

Mısır nişastası

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

Karton kutuda, 20 tablet içeren Al/PVC folyo blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

### **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”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

HÜSNÜ ARSAN İLAÇLARI A.Ş.  
80670 Maslak-İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI**

171/11

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

İlk ruhsat tarihi: 27.09.1994

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**