

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APRANAX PLUS 550 mg/30 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Naproksen sodyum	550 mg
Kodein fosfat	30 mg

#### Yardımcı maddeler

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)	103.2 mg
FD&C yellow alüminyum lake (E110)	3.73 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet.

APRANAX PLUS 550 mg/30 mg film kaplı tabletler turuncu renklidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde ve 14 yaşından büyük çocuklarda tek başına veya parasetamol veya NSAİİ gibi diğer analjezikler ile giderilemeyen akut ve orta şiddette ağrıların (romatizmal ağrılar, kas ağrısı, sırt ağrısı, nevralji, migren, baş ağrısı, diş ağrısı ve dismenore gibi) kısa süreli tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Semptomları kontrol etmek için en düşük etkili doz gereken en kısa tedavi süresinde kullanılarak istenmeyen etkiler azaltılabilir. (Bkz bölüm 4.4)

Başlangıç tedavisi: Genellikle 12 saatlik aralarla günde 2 defa alınan 1 tablettir.

İdame tedavisi: 12 saat aralarla alınan 1 tablet şeklinde yapılır.

APRANAX PLUS idame tedavisinde günde 1-2 tabletlük sabah ve akşam verilen tek dozlarla da etkindir.

Günlük naproksen dozu 1375 mg'ı ve kodein dozu 240 mg'ı aşmamalıdır.

#### Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin süresine hekim karar vermelidir.

Belirtilen tedavi süresinin tamamlanmasından sonra tedavinin devam edip etmeyeceği hekim tarafından kontrol edilmelidir.

### **Uygulama şekli:**

APRANAX PLUS 550 mg/30 mg film kaplı tablet yeterli miktarda sıvı ile birlikte alınmalıdır.

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

#### **Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda daha düşük doz düşünülmelidir. Başlangıç kreatinin klerensi 30 ml/dak altında olan hastalarda Naproksen sodyum kontrendikedir, çünkü naproksen metabolitlerinde birikme ciddi böbrek yetmezliği veya diyaliz hastalarında gözlenmektedir. (Bkz. bölüm 4.3.)

Tedavi düzenli aralıklarla izlenmeli ve yarar gözlenmiyorsa veya intolerans oluşuyorsa tedavi kesilmelidir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

APRANAX PLUS, 14 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

14-18 yaş arası çocuklarda günlük kodein maksimum dozu 240 mg'ı geçmemelidir. Bu doz gün içinde dörde bölünerek altısaat saatten az ara vermemek koşuluyla alınabilir. Etkili olan en düşük doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Eğer ağrı tedavisinde başarı sağlanamadıysa tedavi süresi 3 gün ile sınırlandırılmalı, tedavi hekim tarafından tekrar değerlendirilmelidir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda ilacın eliminasyonu azalabileceğinden doz konusunda dikkatli olunmalı, en kısa tedavi süresinde etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Naproksen sodyum'a ve kodeine aşırı duyarlı olanlarda kullanılmamalıdır.

Asetilsalisilik asit'e ve diğer nonsteroid antiinflatuarlara karşı astım, rinit ve ürtiker gibi allerjik reaksiyonlar gösteren hastalarda, bu grup ilaçlar arasında çapraz allerjik reaksiyonlar oluşabileceğinden kullanılmamalıdır. Bu reaksiyonun ölümcül olma potansiyeli vardır. Bu hastalarda naproksen sodyum tedavisi ile şiddetli anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.

APRANAX PLUS, koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisinde, peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.4)

APRANAX PLUS, 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.

Her ikisi de, plazmada naproksen iyonu olarak dolaşacağından, naproksen içeren preparatlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Şiddetli renal, hepatik yetmezlik ya da şiddetli kalp yetmezliği, akut solunum depresyonu, paralitik hava yolu hastalıkları (Örn: Amfizem), astım, intrakranial basıncı arttıran durumlar, akut alkolizm durumlarında kullanılmamalıdır.

Obstruktif uyku apne sendromu tedavisi için uygulanan tonsillektomi ve/veya adenoidektomi sonrasında, post-operatif ağrı kontrolü için 18 yaş altında kullanımı kontrendikedir.

Riskleri nedeniyle, CYP2D6 ultra hızlı metabolize eden kişiler hangi yaşta olursa olsun kullanımı kontrendikedir.

Kodein komadaki hastalara verilmemelidir.

Kodein, paralitik ileus riski, abdominal distansiyon mevcudiyeti veya akut diyare eşlik ettiği durumlar (akut ülseratif kolit veya antibiyotiklere bağlı gelişen kolit (ör pseudomembranöz kolit) zehirlenmeye bağlı diyare) gibi peristaltik hareketlerin inhibisyonundan kaçınılması gereken durumlarda kontrendikedir.

Kodeinin 14 yaşından küçük çocuklarda kullanımı kontrendikedir.

Kodein emziren annelerde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.6)

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.

APRANAX PLUS koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

##### **Gastrointestinal (GI) 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 GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Naproksen sodyum:

Uyarılar

Genel

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. (Bakınız, 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. (bakınız, bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Diğer NSAİİ ilaçlar ile kombinasyon

NSAİİ ilaçlarla ilgili indüklenmiş ciddi advers olayların kümülatif riskinden dolayı naproksen içeren ürünlerin ibuprofen, seçici COX-2 inhibitörleri ya da aspirin içeren diğer NSAİİ ilaçlarla kombinasyonu tavsiye edilmemektedir.

Naproksen sodyum, trombosit agregasyonunu azaltır ve kanama zamanını uzatır.

Antikoagülan ilaç kullanan hastalar naproksen sodyum kullanımı esnasında dikkatli izlenmelidir.

Naproksen sodyuma ilaveten kumarin türevleri veya heparin kullanan hastalarda kanama riskinde artış söz konusudur. Bu durumda yarar risk durumu dikkatlice incelenmelidir. Her durumda naproksen sodyum ve yüksek doz heparin (veya türevleri) birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Hipertansiyon

APRANAX PLUS'ın 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. APRANAX PLUS'ın 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. APRANAX PLUS, 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:

APRANAX PLUS'ın dahil olduğu NSAİİ'ler, gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalarda, durumları kötüleşebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.8)

APRANAX PLUS'ın 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 düşünülmelidir.

#### Renal Etkiler

NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına neden olur. Böbrek perfüzyonunun sağlanmasında 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

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

### Anafilaktoid Reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, APRANAX PLUS'a karşı daha önceden maruz kaldığı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. APRANAX PLUS, 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 NSAİİ ilaç kullananlar tarafından bildirilmiştir, ancak nedensel ve etki ilişkisi saptanmamıştır; dolayısıyla naproksen tedavisi sırasında görme bozukluğu gelişen hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

### SLE ve karışık bağ dokusu hastalığı

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda aseptik menenjit riskinde artış olabilir. (Bkz. Bölüm 4.8)

### Deri Reaksiyonları

APRANAX PLUS 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 naproksen sodyum da ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabileceği için, kullanımından kaçınılmalıdır.

### Önlemler

Naproksen sodyum kadınlarda fertilitiyi azaltabilir ve gebe kalmak isteyen kadınlarda kullanımı önerilmez. Gebe kalmakta zorlanan veya fertilitiy muayenelerine giden kadınlarda naproksen sodyum kesilmesi düşünülmelidir.

Su çiçeği, nadiren de olsa deri ve yumuşak dokuda ciddi enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilir. Bugüne kadar NSAİİ'lerin bu enfeksiyonları artırdığına dair katkısı inkar edilemez. Bu yüzden, su çiçeği vakalarında naproksen kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Baş ağrısı için kullanılan bütün ağrı ilaçlarının uzun süreli kullanımı, ağrıyı daha da kötüleştirebilir. Bu durum oluşması veya ihtimali mevcudiyetinde, doktora danışılmalı ve tedavi sonlandırılmalıdır. Düzenli ilaç kullanımına rağmen (veya sonucu olarak) sürekli veya her gün baş ağrısı çeken hastalarda, aşırı ilaç kullanımının sonucu olan baş ağrısı teşhisi dikkate alınmalıdır.

### Genel

APRANAX PLUS, 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.

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

#### Hepatik Etkiler

APRANAX PLUS dahil olmak üzere, NSAİİ'leri alan hastaların % 15 kadarında, karaciğer testlerinin bir veya birden fazlasında sınırdışı 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 değer 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.

APRANAX PLUS 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, APRANAX PLUS tedavisi kesilmelidir.

#### Hematolojik Etkiler

APRANAX PLUS 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. APRANAX PLUS 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-koagulan alan hastalarda olduğu gibi, trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz şekilde etkilenen ve APRANAX PLUS 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 APRANAX PLUS 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 NSAİİ ilaçlar gibi, Naproksen sodyum, 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. (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri- Kardiyovasküler etkiler)

- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, Naproksen sodyum, Gİ rahatsızlığa ve nadiren de hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek ülser ve kanama gibi ciddi Gİ yan etkilere neden olabilir. Ciddi Gİ 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 hematemiz gibi hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemediğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri- Gastrointestinal Etkiler - Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski)
- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, Naproksen sodyum, 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 gözlemediğinde 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 (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- Gebeliğin son döneminde, diğer NSAİ ilaçlar gibi, naproksen sodyum 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 sodyum tedavisi kesilmelidir.

Kodein:

Kodein, akut astımı olan hastalarda önerilmemektedir. Astımda veya solunum rezervi azalmış hastalarda dikkatli veya azaltılmış dozlarda kullanılmalı ve akut astım atakları sırasında kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz bölüm 4.3).

Kodein, diğer santral sinir sistemi depresanları alan hastalarda aditif etki oluşturabileceğinden bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.



Kodein morfin tipi ilaç bağımlılığı yapabilir. Özellikle uzun süreli kodein kullanımı sonrası oluşabilecek bağımlılık ilaç kesilmesini takiben yorgunluk, sinirlilik gibi bulgular şeklinde ortaya çıkabilir. Bu nedenle uzun süreyle kullanılacaksa doktor gözetiminde alınmalıdır.

Kodein aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Opioidlerle MAO inhibitörlerinin birlikte kullanımında SSS eksitasyonu veya depresyonu olası riski mevcuttur.
- Hipotiroidizm
- Enflamatuvar bağırsak hastalığı: Kodein bağırsakta peristaltizmi azaltır, tonusu artırır ve kolon basıncı artabilir. Bu yüzden divertikülit, akut kolit, diyare ile ilişkili pseudomembranöz kolit ve bağırsakta cerrahi sonrası dikkatli kullanılmalıdır.
- Konvülsiyonlar
- İlaç suistimali veya bağımlılığı (alkolizm dahil)
- Safra kesesi hastalığı veya safra taşı: Opioidler biliyer kontraksiyona neden olabilir. Biliyer hastalıklarda mümkün olduğunca kullanılmamalı veya bir antispazmodikle birlikte kullanılmalıdır.
- Gastrointestinal cerrahi: Gİ motiliteyi değiştirebileceğinden opioidler katekolamin salınımını stimüle edebilir.
- Prostat hipertrofisi
- Adrenokortikal yetmezlik (Addison hastalığı)
- Hipotansiyon ve şok
- Miyastenya gravis
- Solunum fonksiyonlarında azalma veya astım öyküsü

Karaciğer yetmezliği eğer şiddetli ise kodein hepatik koma oluşumunu kolaylaştırabilir.

Böbrek yetmezliğinde kodein kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Üriner sistem cerrahisi: Ameliyat sonrası direkt olarak üretral sfinkter kasılmasına yol açarak uzamış idrar retansiyonuna yol açabilir.

Feokromasitoma: Opioidler endojen histamin salgılatarak katekolamin salınımını uyarabilirler.

Kodein, karaciğerde CYP2D6 enzimi ile aktif metaboliti olan morfine metabolize edilir. Eğer hastada bu enzim yetersizliği veya tamamen yokluğu varsa kesin terapötik etki elde edilemeyecektir. Tahminler Beyaz ırkın %7'sine kadar olan kısmında bu yetersizliğin olduğunu göstermektedir. Eğer hasta ilacı yoğun ve ultra hızlı metabolize ediyorsa, bu durumda yaygın reçetelendirilen dozda dahi olsa opioid toksisitesi yan etki gelişme risk artmıştır.

Bu hastalar kodeini morfine hızla dönüştürerek beklenen serum morfin seviyelerinin daha yüksek olmasıyla sonuçlanabilir.

Opioid toksisitesinin genel semptomları konfüzyon, uyuşukluk hali, yüzeysel solunum, küçük pupil, bulantı, kusma, konstipasyon, iştahsızlığı içermektedir. Kötü vakalarda hayatı tehdit eden ve çok nadiren ölümcül olan dolaşım ve solunum depresyonu semptomlarını da içerebilir

Aşağıda farklı toplumlarda çok hızlı metabolize edenlerin prevalans tahmini yer almaktadır:

Toplum	Prevalans %
Afrikalı / Etiyopyalı	%29

Afrika Amerikan	%3.4 - %6.5
Asya	%1.2 - %2
Beyaz ırk	%3.6 - %6.5
Yunan	%6
Macar	%1.9
Kuzey Avrupa	%1- %2

Kodein, karaciğerde CYP2D6 enzimi aracılığı ile metabolize olduğundan CYP2D6 enzimini inhibe eden ilaçlar ile birlikte kullanıldığında bu metabolizasyon inhibe olabilir veya tamamen durabilir.

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

Çocuklarda: 14 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. 14 yaş ve üzeri çocuklarda kodein kullanımı apne, solunum depresyonu ve pediyatrik ölümlere neden olabileceği için yarar-risk değerlendirmesi yapılarak dikkatli kullanılmalıdır.

Nöromusküler bozuklukları; şiddetli kardiyak ya da solunum bozuklukları; üst solunum veya akciğer enfeksiyonları; çoklu travma veya uzamış operasyon işlemleri haiz solunumu risk altında olan çocuklarda kodein kullanımı önerilmez.

Mono amin oksidaz inhibitörü (MAOI) alan hastalara petidin veya olası diğer analjezik opioid uygulaması çok ciddi ve bazen ölümcül reaksiyonlarla ilişkilidir. Eğer kodein kullanımı gerekli görülürse, MAOI alan veya 14 gün içinde kesilmiş olan hastalar yakından takip edilmelidir. Kodein tedavisi sürerken alkol alımından kaçınılmalıdır.

APRANAX PLUS 103.2 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

APRANAX PLUS içinde bulunan FD&C yellow aluminum lake (E110) alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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

Hidantoin, sulfonamid ya da sulfonilüreler gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçları alan kişilerde naproksen sodyum bu ilaçları protein bağlarından koparıp kendi yerleşeceğinden onların etkisini güçlendirebilir. Böyle durumlarda gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır. Aynı şekilde, oral antikoagülan alanlarda dikkat edilmelidir. (Antikoagülan dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir). NSAİİ'ler antikoagülan etkileri arttırabildiğinden, NSAİİ'lerin varfarin ya da heparin gibi antikoagülanlarla birlikte kullanımı, direkt bir medikal gözetim altında olmadıkça güvenli görülmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Naproksen sodyum tedavisine, sürrenal fonksiyon testlerinden 48 saat önce geçici olarak ara verilmesi önerilir. 17- ketosteroid testlerinin sonuçlarını karıştırabilir. Aynı şekilde idrarla 5 HİAA (5- hidroksi-indol-asetik asit) testlerini de etkileyebilir.

Probenesid, naproksen sodyum ile birlikte verilirse, naproksen sodyum'un yarılanma ömrü belirgin olarak artar. Metotreksat ile birlikte kullanılırsa metotreksat'ın tübüler ekskresyonu azalacağından toksisitesi artabilir. Bu bakımdan dikkatle kullanılmalıdır.

Propranolol ve diğer beta blokörlerin antihipertansif etkisini azaltabilir. Furosemid'in natriüretik etkisinin bazı nonsteroidal antiinflatuar ilaçlarla inhibe olduğu bildirilmiştir.

Renal lityum klerensinin inhibisyonu suretiyle plazma lityum konsantrasyonu %40'a kadar artabilir. Bu nedenle NSAİİ'ler ve lityum birlikte verildiğinde hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmeli ve lityum dozu ayarlanmalıdır.

Bütün nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, ADE (angiotensin I - dönüştüren enzim) inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör antagonistleri ile birlikte kullanılması, antihipertansif etkilerinde bir azalmaya neden olabilir. Bu nedenle söz konusu kombinasyon dikkatli uygulanmalıdır ve özellikle yaşlılarda olmak üzere hastaların kan basınçları periyodik olarak takip edilmelidir. Naproksen ve diğer NSAİ ilaçlar ADE inhibitörlerinin kullanımıyla ilişkili renal bozukluk riskini artırabilir.

Naproksen'in zidovudin metabolizmasını etkileyerek plazma zidovudin düzeylerini yükselttiğini in-vitro çalışmalar göstermiştir. Bu nedenle zidovudin dozları dikkatle ayarlanmalıdır. Zidovudin ile birlikte NSAİ ilaçlar verildiğinde artmış hematolojik toksisite riski mevcuttur. Zidovudin ile ibuprofeni aynı anda alan HIV (+) hemofilik hastalarda artmış hemartroz ve hematoma riski kanıtı mevcuttur.

Siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil diğer analjezikler: Advers etki riski artabileceğinden iki ya da daha fazla NSAİİ (Aspirin dahil)'in birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Diüretik etki azalmış olacağından, naproksen ve diüretikler birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Bu etkilerini renal prostaglandin sentezini azaltarak gösterirler. Diüretikler NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini arttırabilir.

NSAİİ'ler kardiyak glikozidlerle uygulandığında, kardiyak yetmezliği şiddetlendirebilir, glomeruler filtrasyon hızını azaltabilir, plazma kardiyak glikozid seviyelerini arttırabilir.

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

Metotreksat: NSAİİ'ler tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu rekabete dayalı inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum bunların metotreksat toksisitesini arttırabileceğini gösterir. NSAİİ'ler ile metotreksatın eş zamanlı kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Tiklopidin: İlave trombosit fonksiyon inhibisyonundan dolayı NSAİ ilaçlar tiklopidin ile kombine edilmemelidir.

Varfarin ile NSAİİ'lerin Gİ kanamalar üzerindeki etkisi sinerjik özelliktedir. Yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi Gİ kanama geçirme riski, bu ilacı tek başına kullanan hastalara göre daha yüksektir.

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

Klopidogrel: Deneysel çalışmalar klopidogrelin, naproksenle indüklenen gastrointestinal kan kaybını arttırdığını göstermiştir. Bu durum bütün NSAİ ilaçlar için geçerlidir.

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

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

Bazı antiasitlerin (magnezyum oksit veya alüminyum hidroksit) ve sükralfatin bir arada verilmesi naproksenin emilimini geciktirebilir.

Diğer NSAİ'lerde olduğu gibi, naproksen ile aspirinin bir arada verilmesi yan etkilerde potansiyel artış nedeniyle önerilmemektedir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri NSAİ'ler ile kombine edildiklerinde artmış gastrointestinal kanama riski vardır. Söz konusu ilaçların NSAİ'ler ile birlikte kullanımlarında dikkatli olunmalıdır

Antiplatelet ajanlar ile NSAİ'ler birlikte kullanıldığında, gastrointestinal kanama riski artar. NSAİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde, muhtemel nefrotoksisite riski mevcuttur

Kodein; Monoamin oksidaz sınıfından olan ve depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşim ve geçimsizlik yaptığından bu ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Monoamin oksidaz inhibitörleri kullanırken veya monoamin oksidaz inhibitörünü kestikten 2 hafta sonrasına kadar kodein kullanımından kaçınılmalıdır. Narkotik analjezikler, alkol, genel anestezipler, trankilizanlar, sedatif hipnotikler, antihistaminikler, iskelet-kas gevşeticilerinin etkilerini arttırıp santral sinir sistemi depresyonuna neden olabilir.

Kodein, alkolün etkisini potansiyelize edebilir.

GİS ilaçlarından antikolinergiklerle (atropin) birlikte kullanım parolitik ileusa yol açabilen ciddi konstipasyon riskine ve/veya üriner retansiyona neden olabilir. Metoklopramid ve domperidon ile birlikte kullanım Gİ aktivite üzerindeki etkiyi antagonize edebilir.

Antidiyareik ilaçlar (loperamid, kaolin) ile birlikte kullanım ciddi konstipasyon riskini artırabilir.

Anestezipler, antipsikotikler: Sedatif ve hipotansif etki artabilir.

Antiaritmikler: Kodein meksiletin'in absorpsiyonunu geciktirebilir. Kodeinin analjezik aktivitesi kodein metabolizmasını etkileyen kinidin tarafından anlamlı şekilde bozulma eğilimindedir.

Antihistaminikler: Sedatif özellikli antihistaminiklerle kodeinin birlikte uygulanması santral sinir sistemi depresyonu ve/veya solunum depresyonu ve/veya hipotansiyon artışına neden olabilir.

Anksiyolitikler ve hipnotikler: Sedatif etkisine katkıda bulunur.

Domperidon ve metaklopramid: Kodein, sisaprid, metaclopramide ve domperidonun gastrointestinal aktiviteye etkisini antagonize eder.

Sodium oksibat: Sodyum oksibat ve kodeinin aynı anda uygulanması santral sinir sistemi depresyonu ve/veya solunum depresyonu ve/veya hipotansiyon artışına neden olabilir.

Ülser iyileştirici ilaçlar: Simetidin, artmış plazma konsantrasyonu ile sonuçlanan kodein metabolizma inhibisyonu yapabilir.

Laboratuvar testleriyle etkileşim: Opioidler Oddi sfinkterinin konstrüksiyonu ve safra kanallarında basınç artışına sebep olması ve gastrik boşalmada gecikme nedeniyle gastrik boşalma çalışmalarını ve Tc 99m tekniğiyle yapılan hepatobiliyer görüntüleme çalışmalarını etkileyebilir.

Trisiklik antidepresanlarla birlikte kodein kullanıldığında sedatif etki artabilir.

Antipsikotiklerle birlikte kodein kullanıldığında sedatif ve hipotansif etki artabilir.

Opioid antagonistleri (ör.: Buprenorfin, naltrekson, nalokson): Yoksunluk semptomlarını başlatabilir.

Antihipertansif ilaçlarla birlikte kodein kullanıldığında hipotansif etki artabilir.

Kinidin: Analjezik etkiyi azaltabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

Plazma siprofloksasin konsantrasyonu azaldığından opioidlerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Ritonavir, kodein gibi opioid analjeziklerin plazma seviyelerini artırabilir.

Meksiletinin absorpsiyonunda gecikme olur.

Simetidin opioid analjeziklerin metabolizmasını inhibe ederek kodeinin plazma konsantrasyonunda artışa sebep olur.

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

### **Pediyatrik Popülasyon**

Pediyatrik popülasyonlara 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: 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.

Bu tür diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, Naproksen sodyum hayvanlarda doğumu geciktirebilir ve fetus kardiovasküler sistemini etkiler (duktus arteriozusun kapanması). Bu nedenle çok gerekmedikçe ilaç gebelikte kullanılmamalıdır. Naproksen sodyum'un gebelikte, özellikle ilk ve üçüncü trimesterinde kullanımı, hastaya sağlayacağı yararlar ve getireceği risklerin gayet iyi bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir.

APRANAX PLUS 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.

Kodein:

APRANAX PLUS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Kesinlikle gerekli ise ve ancak risk/yarar durumu dikkatle değerlendirildikten sonra hamilelerde kullanılmalıdır.

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

### **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.

Kodein; anne sütü aracılığı ile bebeğe geçtiğinden emziren anneler kodein kullanmamalıdır. Kodein emziren annelerde kontrendikedir. Apranax Plus laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Naproksen kadınlarda üreme yeteneğini azaltabilir (Bkz. Bölüm 4.4)

Siklooksijenaz / prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların ovulasyon üzerine etkisiyle kadın doğurganlığını azalttığına dair göstergeler mevcuttur. Bu etki ilacın kesilmesiyle geriye döner.

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

Kodein sedasyon yapabilir ve makine ve araç kullanımında etkili olabilecek bulanık ve çift görme gibi görsel problemlere yol açabilir. Etkilenme olursa, kişiler araç sürmemeli, makine kullanmamalıdır.

Alkolün etkisi opioid kullanımı ile artabilir.

Naproksen uyuklama ve baş dönmesine neden olabilir. Bazı durumlarda bu olay araç kullanımını etkileyebilir, makine kullanımında tehlike yaratabilir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

İlaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

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).

## **Naproksen**

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

Yaygın:-Ekimoz, trombosit agregasyonunda azalma, uzamış kanama zamanı

Seyrek: Granülositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni, hemoglobin ve/veya hematokrit değerlerinde düşme, nütropeni, eozinofili nütropeni, agranülositoz.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anaflaktoid reaksiyonlar

Bilinmiyor: Döküntü, ürtiker, kaşıntı, nefes almada güçlük, artmış terleme veya ateş basması gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: İştah azlığı

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek: Depresyon, uyku bozukluğu, uykusuzluk, halüsinasyon, sinirlilik, öfori, konsantrasyon yeteneğinde azalma, kognitif disfonksiyon, .

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik hissi, uyuşukluk, baş dönmesi, ışığa hassasiyet, baş ağrısı

Seyrek: Konvülsiyonlar, anjionörotik ödem, aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus eritematozus ve karışık bağ dokusu hastalığını içeren otoimmün hastalığı mevcut hastalarda; boyun tutulması, bulantı, kusma, baş ağrısı, ateş, dezoryantasyon semptomları ile görülen)

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Görmede bulanıklık

Seyrek: Korneal bulanıklık, papillit, retrobulbal optik nörit, papilödem

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

Yaygın: Kulak çınlaması

Yaygın olmayan: Duyma bozukluğu (vertigo, duymada zorluk)

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Çarpıntı

Seyrek: Kan basıncı yüksekliği, kalp yetmezliği

### **Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Vaskülit

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

Yaygın: Dispne

Seyrek: Pulmoner ödem, astım, eozinofilik pnömoni

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Mide yanması, bulantı, epigastrik bölgede veya karında rahatsızlık hissi, konstipasyon.

Yaygın olmayan: Kusma, gastrointestinal bölgeden olan kan kaybı, peptik ülser, stomatit (nadiren ülseratif), susama hissi, dispepsi, diyare.

Seyrek: Perforasyon, non-peptik ülser, kolit, özefajit, hematemez, pankreatit, ağız kuruluğu hissi, boğaz irritasyonu.

Bilinmiyor: Gastrit, obstrüksiyon, konstipasyon, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında şiddetlenme

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Fatal hepatit, sarılık, anormal karaciğer fonksiyonları, karaciğer enzimlerinde yükseklik

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Ekimoz, prurit, dermatit, purpura, ciltte lekelenme

Seyrek: 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, anjiyonörotik ödem, karmaşık ilaç erupsiyonu, prurit, ürtiker, ekimoz, purpura, terlemeyi içeren döküntüler.

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

Seyrek: Kas zayıflığı

Bilinmiyor: Miyalji, sistemik lupus eritematozus

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Seyrek: Hematüri, intertisyal nefrit, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, renal papiller nekroz, serum kreatinin yükselmesi

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kadında kısırlık

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

Yaygın: Periferik ödem

Yaygın olmayan: Terleme,

Seyrek: Pireksi (üşüme hissi ve ateşlenme), keyifsizlik, yorgunluk

Bilinmiyor: Halsizlik

### **Kodein**

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi, ışığa hassasiyet, sedasyon, somnolans

Bilinmiyor: Beyin omurilik sıvısı basınç artışı, nöbet

#### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Hipotansiyon

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, kusma

Bilinmiyor: Barsak obstrüksiyonu, pankreatit



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

Yaygın: Dispne

Bilinmiyor: Solunum depresyonu

### **Araştırmalar**

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

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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**

Naproksen sodyum

### *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 antiinflatuvar 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.

#### Kodein

Semptomlar: Solunum depresyonunu da içeren santral sinir sistemi depresyonu gerçekleşebilir fakat yüksek doz veya alkol dahil diğer sedatiflerle birlikte kullanılmazsa ciddi bir durum olması muhtemel değildir. Göz bebekleri küçülebilir; bulantı ve kusma yaygındır. Hipotansiyon ve taşikardi olabilir ama olması muhtemel değildir. Ağız kuruluğu, terleme ve ateş basması doz aşımının diğer semptomlarıdır. Yüksek doz kodein sedasyon veya heyecan yaratabilir, çocuklarda konvulsiyonlar gelişebilir.

Kodeinin aşırı dozları ile oluşan solunum depresyonuna ve komaya karşı destek tedavi yanında spesifik antagonist nalokson hidroklorür i.v, s.c veya i.m kullanılabilir. Hasta monitorize edilmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Opioidlerin opioid olmayan analjezikler ile kombinasyonları  
ATC Kodu: N02AJ

#### Etki mekanizması

Naproksen sodyum antiinflamatuvar ve antipiretik etkiye sahip non-narkotik bir analjeziktir. Naproksen sodyum (2-naftalenasetik asit, 6-metoksialfametil, sodyum) nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların arilasetik asit grubundandır.

Antiinflamatuvar etkisini adrenalektomili hayvanlarda bile gösterir. Bu durum etki mekanizmasının hipofiz-adrenal yolu ile gerçekleşmediğini göstermektedir. Diğer nonsteroid analjezik antiinflamatuvar ilaçlar gibi Naproksen sodyum da prostaglandin sentezini inhibe eder.

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

Kodein güçlü analjezik etkisi yanında santral sinir sistemini deprese eden opioid analjeziktir. Santral sinir sistemi opioid reseptörleri üzerine agonist etki gösterir. Ortaya çıkan farmakolojik etkiler siklik AMP gibi bazı ikinci mesajcılar üzerinden gerçekleşir. Siklik adenosin monofosfat adenilat siklaz enzimi tarafından sentezlenen ikinci bir mesajcıdır. Opioid reseptörleri bu ikinci mesajcıya G-protein aracılığı ile bağlanırlar. Opioidin reseptöre bağlanması, G-protein kompleksi üzerinde bulunan guanozin difosfatın, guanozin trifosfat ile değişimini stimüle eder. Opioid agonistleri adenilat siklazı etkin bir şekilde inhibe ederek intrasellüler adenosin monofosfat düzeyini düşürürler. Diğer araştırmalar mü, delta ve kapa reseptörlerinin iyon kanalları ile ilişkili olduklarını ve katyonların hücre içine girişini kontrol ettiklerini ortaya koymuştur.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

#### Genel 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.
- Kodein, ağız yolundan alınımını takiben iyi ve tam olarak emilir. 15-30 dakika sonra analjezik etkisi başlar ve bu etki 4-6 saat devam eder.

### Dağılım

- Naproksen doruk plazma düzeyine 1-2 saatte ulaşır ve normalde 4-5 dozdan sonra bu doruk düzey sabit hale gelir. Ortalama plazma yarı ömrü yaklaşık 13 saattir ve tedavi dozlarında % 99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır.
- Kodein, doruk plazma konsantrasyonuna 1 saat sonra ulaşır.

### Biyotransformasyon

- Naproksenin %30'u karaciğerde 6.0 desmetil naproksene dönüşür.
- Kodein, büyük oranda karaciğerde metabolize olur.

### Eliminasyon

- Verilen dozun yaklaşık %95'i Naproksen, 6-0 desmetil Naproksen veya konjugatları şeklinde idrarla atılır. Atılım oranı, ilacın plazmadan kaybolma oranına aynen uymaktadır.
- Norkodein, serbest ve konjuge morfin olarak idrarla atılır.

### Hastalardaki karakteristik özellikler

#### Naproksen sodyum:

#### Yaş ve cinsiyet

Naproksen sodyum ile herhangi bir pediyatrik çalışma gerçekleştirilmediğinden çocuklarda naproksen sodyumun güvenilirliği gösterilmemiştir.

#### 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/dak)

#### Kodein fosfat:

#### Yaş ve cinsiyet

Kodein çocuklarda kullanılmamalıdır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

#### Naproksen

#### Karsinojenite:

Naproksen yemekle birlikte SpragueDawley sıçanlara 24 ay boyunca 8, 16 ve 24 mg/kg/gün dozunda uygulanmıştır. Naproksen sıçanlarda karsinogen değildir.

Mutajenite:

Mutajenite, *Salmonella typhimurium* (5 hücre dizisi), *Sachharomyces cerevisisae* (1 hücre dizisi) ve fare lenfoma testlerinde görülmemiştir.

Fertilite:

Naproksen, erkek sıçanlara 30 mg/kg/gün ve dişi sıçanlara 20 mg/kg/gün dozlarında oral yoldan uygulandığında sıçanların fertilitelerini etkilememiştir.

Teratojenite:

Naproksen, sıçan ve tavşan organogenezisi sırasında 20 mg/kg/gün dozunda oral yoldan uygulandığında teratojen değildir.

Perinatal/Postnatal üreme:

2, 10 ve 20 mg/kg/gün dozlarında oral yoldan naproksenin 3. Trimester boyunca gebe sıçanlara uygulanması zorlu doğumla sonuçlanmıştır. Bu sonuç bu tür bileşiklerin bilinen etkisidir ve aspirin ve indometazin ile gebe sıçanlarda gösterilmiştir.

Oral letal doz (LD<sub>50</sub>);

- Sıçanlarda 543 mg/kg
- Farelerde 1234 mg /kg
- Hamsterlerde 4110 mg/kg

Kodein

LD50 (oral) sıçan	427 mg/kg
LD50 (intravenöz) sıçan	75 mg/kg
LD50 (subkutan) sıçan	229 mg/kg

Kodein fosfat

LD50 (oral) sıçan	266 mg/kg
LD50 (intravenöz) sıçan	54 mg/kg
LD50 (subkutan) sıçan	365 mg/kg
LD50 (intramusküler) sıçan	208 mg/kg

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)  
Mikrokristalin selüloz (Tip 101)  
Krospovidon (Kollidon CL)  
Povidon K-30  
Talk  
Koloidal silikondioksit (200)  
Magnezyum stearat

Opadry II orange 33G23819\*

\*Hidroksipropil metil selüloz  
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)  
FD&C yellow aluminum lake (E110)  
Makrogol  
Titanyum dioksit  
Triasetin

## **6.2 Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

## **6.3 Raf ömrü**

36 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 ve 20 tabletlik Al-PVC/PE/PVDC blister ambalajlarda.

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

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Reşitpaşa Mahallesi Eski Büyükdere Cad. No:4 34467  
Maslak / Sarıyer / İSTANBUL  
Tel: 0212 366 84 00  
Faks: 0212 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

226/84

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

İlk ruhsat tarihi: 11.11.2010  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**